

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2000-063364

(43)Date of publication of application : 29.02.2000

(51)Int.Cl.

C07D249/08  
C07D403/06  
C07D403/14  
// A61K 31/41  
A61K 31/415

(21)Application number : 10-228003

(71)Applicant : TAKEDA CHEM IND LTD

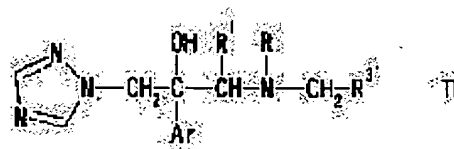
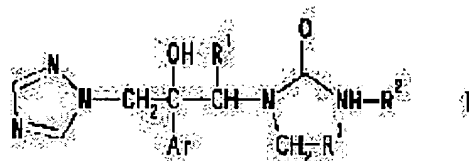
(22)Date of filing : 12.08.1998

(72)Inventor : ITO KATSUMI  
KITAZAKI TOMOYUKI  
MATSUSHITA YOSHIHIRO  
HOSONO HIROSHI  
MITSUTERA HIROYUKI**(54) SYNTHETIC INTERMEDIATE FOR IMIDAZOLONE AND IMIDAZOLIDINONE DERIVATIVE AND PRODUCTION THEREOF**

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a new compound useful as a synthetic intermediate for providing imidazolone and imidazolidinone derivative having antifungal activity in good purity and yield.

SOLUTION: This compound is represented by formula I [Ar is phenyl; R<sub>1</sub> is H or a lower alkyl; R<sub>2</sub> is aliphatic or aromatic hydrocarbon or the like; R<sub>3</sub> is a group of the formula CH<sub>2</sub>Y (Y is hydroxy group or the like) or formyl] or its salt, e.g. 1-[(1R, 2R)-2-(2,4-difluorophenyl)-2-hydroxy-1-methyl-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propyl]-1-(2-hydroxyethyl)-3-[4-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]urea. The compound of formula I is obtained by subjecting a compound of formula II (R is H or benzyl; R<sub>3</sub>' is hydroxymethyl or the like) to debenzilation reaction as necessary and then reacting the resultant compound with a compound or the like of formula III. Furthermore, the compound of formula I is subjected to intramolecular cyclization reaction to provide the objective imidazolone and imidazolidinone derivative.

**LEGAL STATUS**

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2000-63364

(P2000-63364A)

(43) 公開日 平成12年2月29日 (2000. 2. 29)

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テマート (参考)	
C 0 7 D 249/08	5 1 9	C 0 7 D 249/08	5 1 9	4 C 0 6 3
403/06	2 3 3	403/06	2 3 3	4 C 0 8 6
	2 4 9		2 4 9	
403/14	2 3 3	403/14	2 3 3	
// A 6 1 K 31/41	A D Z	A 6 1 K 31/41	A D Z	
審査請求 未請求 請求項の数30 O L (全 39 頁) 最終頁に続く				

(21) 出願番号 特願平10-228003

(22) 出願日 平成10年8月12日 (1998. 8. 12)

(71) 出願人 000002934

武田薬品工業株式会社

大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号

(72) 発明者 伊藤 克己

大阪府豊能郡豊能町光風台6丁目18番地の12

(72) 発明者 北崎 智幸

兵庫県神戸市北区緑町8丁目1番6-404号

(72) 発明者 松下 義弘

兵庫県尼崎市南武庫之荘5丁目3番29号

(74) 代理人 100114041

弁理士 高橋 秀一 (外2名)

最終頁に続く

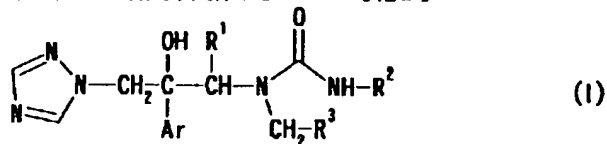
(54) 【発明の名称】 イミダゾロンおよびイミダゾリジノン誘導体の合成中間体および製造法

(57) 【要約】

【課題】 抗真菌作用を有するイミダゾロンおよびイミダゾリジノン誘導体を製造する方法のための合成中間体およびその製造法を提供する。

【解決手段】 式:

【化1】



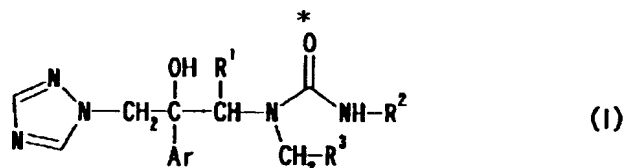
〔式中、Arは置換されていてもよいフェニル基を、R<sup>1</sup>は水素原子または低級アルキル基を、R<sup>2</sup>は置換基を有していてもよい脂肪族もしくは芳香族炭化水素基または置換基を有していてもよい芳香族複素環基を示し、R<sup>3</sup>は式CH<sub>2</sub>Y (式中、Yは水酸基またはハロゲン原子を

示す。) で表わされる基または保護されていてもよいホルミル基を示す。〕で表される化合物またはその塩、その製造法およびこれを用いて抗真菌作用を有するイミダゾロンまたはイミダゾリジノン誘導体を製造する方法。

【特許請求の範囲】

【請求項1】式：

\*【化1】

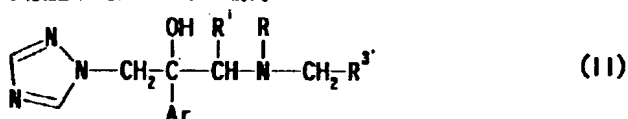


【式中、Arは置換されていてもよいフェニル基を、R<sup>1</sup>は水素原子または低級アルキル基を、R<sup>2</sup>は置換基を有していてもよい脂肪族もしくは芳香族炭化水素基または置換基を有していてもよい芳香族複素環基を示し、R<sup>3</sup>は式-CH<sub>2</sub>Y（式中、Yは水酸基またはハロゲン原子 ※

※を示す。）で示される基または保護されていてもよいホルミル基を示す。】で表される化合物またはその塩。

【請求項2】式：

【化2】



（式中、Arは置換されていてもよいフェニル基を、R<sup>1</sup>は水素原子または置換されていてもよいベンジル基を、R<sup>1</sup>は水素原子または低級アルキル基を、R<sup>3'</sup>はヒドロキシメチル基または保護されたホルミル基を示す。）で表される化合物またはその塩。

【請求項3】R<sup>1</sup>がメチル基である請求項1または2記載の化合物。

【請求項4】Arが1または2個のハロゲン原子で置換されたフェニル基である請求項1または2記載の化合物。

【請求項5】Arが2, 4-ジフルオロフェニル基または2-フルオロフェニル基である請求項1または2記載の化合物。

【請求項6】R<sup>2</sup>が置換基を有するフェニル基である請求項1記載の化合物。

【請求項7】R<sup>2</sup>がハロゲノ（C<sub>1-6</sub>）アルコキシ基で置換されたフェニル基である請求項1記載の化合物。

【請求項8】R<sup>2</sup>が4-（2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロポキシ）フェニル基または4-（1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ）フェニル基である請求項1記載の化合物。

【請求項9】R<sup>2</sup>が5員の芳香族複素環基で置換されたフェニル基である請求項1記載の化合物。

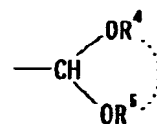
【請求項10】R<sup>2</sup>が置換基としてピラゾリル、イミダゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリルまたはテトラゾリルを有するフェニル基である請求項1記載の化合物。

【請求項11】R<sup>2</sup>がニトロ基で置換されたフェニル基である請求項1記載の化合物。

【請求項12】R<sup>3</sup>およびR<sup>3'</sup>が式：

【化3】

★



（式中、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は同一または異なってそれぞれ脂肪族炭化水素基を示すか、またはR<sup>4</sup>とR<sup>5</sup>が結合して炭素数2または3のアルキレンを示す。）で示される基である請求項1または2記載の化合物。

【請求項13】R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>がそれぞれメチル基またはエチル基である請求項12記載の化合物。

【請求項14】Rがベンジル基である請求項2記載の化合物。

【請求項15】Rが水素原子である請求項2記載の化合物。

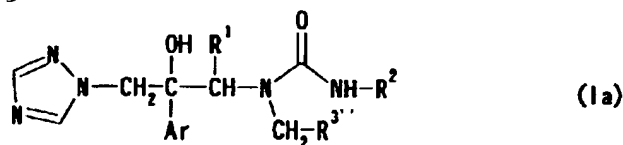
【請求項16】（2R, 3R）-2-（2, 4-ジフルオロフェニル）-3-（2-ヒドロキシエチル）アミノ-1-（1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル）-2-ブタノールである請求項2記載の化合物。

【請求項17】（2R, 3R）-3-〔N-ベンジルーN-（2-ヒドロキシエチル）アミノ〕-2-（2, 4-ジフルオロフェニル）-1-（1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル）-2-ブタノールである請求項2記載の化合物。

【請求項18】1-〔（1R, 2R）-2-（2, 4-ジフルオロフェニル）-2-ヒドロキシー-1-メチルー3-（1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル）プロピル〕-1-（2-ヒドロキシエチル）-3-〔4-（1H-テトラゾール-1-イル）フェニル〕ウレアである請求項1記載の化合物。

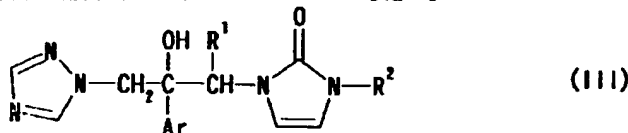
【請求項19】式：

【化4】



(式中、Arは置換されていてもよいフェニル基を、R<sup>1</sup>は水素原子または低級アルキル基を、R<sup>2</sup>は置換基を有していてもよい脂肪族もしくは芳香族炭化水素基または置換基を有していてもよい芳香族複素環基を、R<sup>3''</sup>は\*

\*保護されていてもよいホルミル基を示す。)で表される化合物またはその塩を閉環反応に付すことを特徴とする式:  
【化5】



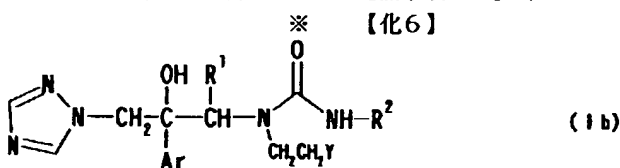
(式中、各記号は前記と同意義である。)で表される化合物またはその塩の製造法。

【請求項20】酸の存在下に閉環反応を行う請求項19記載の製造法。

※【請求項21】酸が無機酸である請求項20記載の製造法。

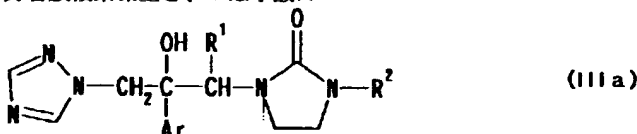
【請求項22】式:

【化6】



(式中、Arは置換されていてもよいフェニル基を、R<sup>1</sup>は水素原子または低級アルキル基を、R<sup>2</sup>は置換基を有していてもよい脂肪族もしくは芳香族炭化水素基または置換基を有していてもよい芳香族複素環基を、Yは水酸★

★基またはハロゲン原子を示す。)で表わされる化合物またはその塩を閉環反応に付すことを特徴とする式:  
【化7】



(式中、各記号は前記と同意義である。)で表わされる化合物またはその塩の製造法。

【請求項23】Yが水酸基である化合物をハロゲン化剤と塩基の存在下に閉環反応に付すことを特徴とする請求項22記載の製造法。

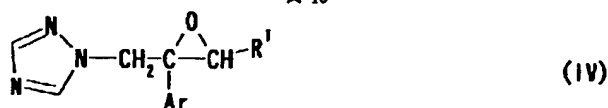
【請求項24】ハロゲン化剤がハロゲン化チオニルまたはハロゲン化リン化合物である請求項23記載の製造法。

☆【請求項25】Yがハロゲン原子である化合物を塩基の存在下に閉環反応に付すことを特徴とする請求項22記載の製造法。

【請求項26】塩基が有機塩基である請求項23または25記載の製造法。

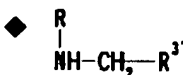
【請求項27】式:

【化8】



(式中、Arは置換されていてもよいフェニル基を、R<sup>1</sup>は水素原子または低級アルキル基を示す。)で表わされる化合物またはその塩と式:

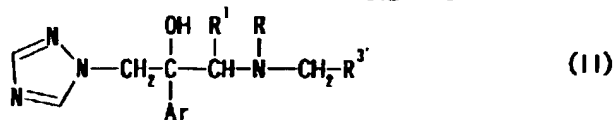
【化9】



◆ (式中、Rは水素原子または置換されていてもよいベンジル基を、R<sup>3'</sup>はヒドロキシメチル基または保護されたホルミル基を示す。)で表される化合物とを反応させる

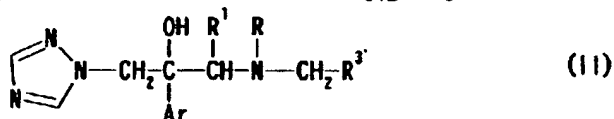
ことを特徴とする式：

\* \* 【化10】



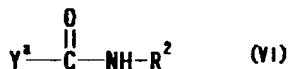
(式中、各記号は前記と同意義である。) で表される化合物またはその塩の製造法。 ※【請求項28】式：

※ 【化11】



(式中、Arは置換されていてもよいフェニル基を、Rは水素原子または置換されていてもよいベンジル基を、R<sup>1</sup>は水素原子または低級アルキル基を、R<sup>3</sup>はヒドロキシメチル基または保護されたホルミル基を示す。) で表される化合物またはその塩を、必要により脱ベンジル化を行った後式：

【化12】



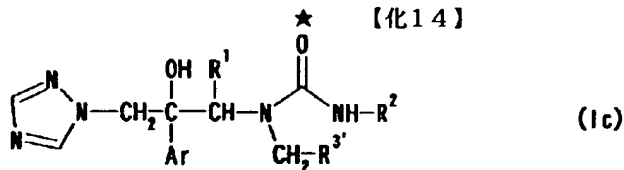
★ (式中、R<sup>2</sup>は置換基を有していてもよい脂肪族もしくは芳香族炭化水素基または置換基を有していてもよい芳香族複素環基を、Y<sup>a</sup>は脱離基を示す。) で表わされる化合物または式：

【化13】



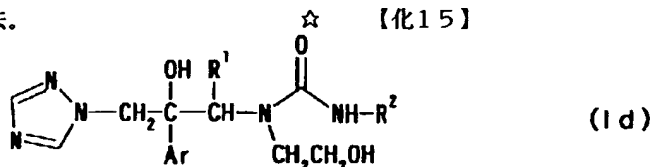
(式中、R<sup>2</sup>は前記と同意義である。) で表される化合物と反応させることを特徴とする式：

【化14】



(式中、各記号は前記と同意義である。) で表される化合物またはその塩の製造法。 ☆【請求項29】式：

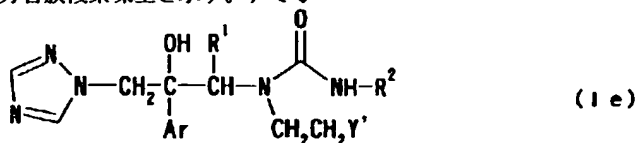
【化15】



(式中、Arは置換されていてもよいフェニル基を、R<sup>1</sup>は水素原子または低級アルキル基を、R<sup>2</sup>は置換基を有していてもよい脂肪族もしくは芳香族炭化水素基または置換基を有していてもよい芳香族複素環基を示す。) で

◆表わされる化合物またはその塩とハロゲン化剤とを反応させることを特徴とする式：

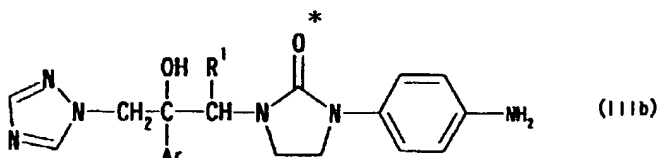
【化16】



(式中、Y<sup>1</sup>はハロゲン原子を示し、他の記号は前記と同意義である。) で表わされる化合物またはその塩の製造法。

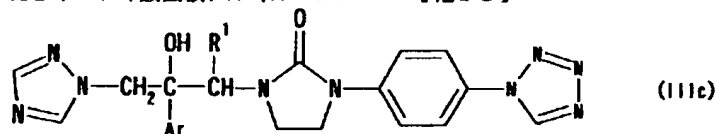
\* 【請求項30】式：

【化17】



(式中、Arは置換されていてもよいフェニル基を、R<sup>1</sup>は水素原子または低級アルキル基を示す。)で表わされる化合物またはその塩とオルトギ酸低級アルキルエス\*

\*テルおよびアルカリ金属アジドとを反応させることを特徴とする式:  
【化18】



(式中、各記号は前記と同意義である。)で表わされる化合物またはその塩の製造法。

【発明の詳細な説明】

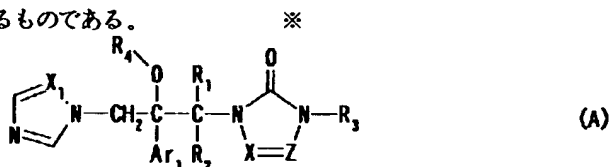
【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は抗真菌作用を有するイミダゾロンおよびイミダゾリジノン誘導体の製造法およびその合成中間体に関するものである。

※【0002】

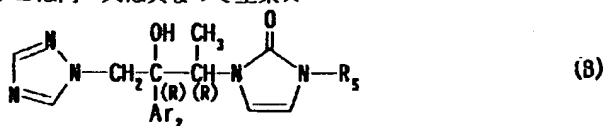
10 【従来の技術】これまでに抗真菌作用を有する種々のアゾール系化合物が知られている。たとえば、ヨーロッパ特許出願公開第567982号(特開平6-293740号に対応)公報には、式:

【化19】



(式中、Ar<sub>1</sub>は置換フェニル基を示し、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は同一または異なって水素原子または低級アルキル基を示すか、あるいは連結して低級アルキレン基を形成してもよく、R<sub>3</sub>は炭素原子を介して結合する基を示し、R<sub>4</sub>は水素原子またはアシル基を示し、X<sub>1</sub>は窒素原子またはメチン基を示し、XおよびZは同一又は異なって窒素★

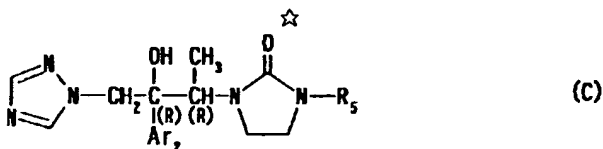
★原子または低級アルキル基で置換されていてもよいメチン基を示す。)で表されるアゾール化合物またはその塩が、また上記公報中および特開平8-104676号公報には、式:  
【化20】



(式中、Ar<sub>2</sub>はハロゲン化フェニル基を、R<sub>5</sub>は置換基を有していてもよい脂肪族もしくは芳香族炭化水素基または置換基を有していてもよい芳香族複環基を示し、

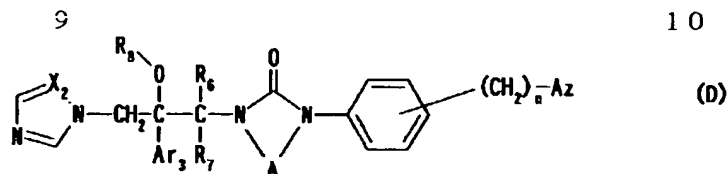
(R)は立体配置を示す)で表されるイミダゾロン誘導体が好ましい一群の化合物(以下、化合物(B)ということもある)として例示されており、さらにその製造法として(R)-乳酸誘導体を出発原料とする合成法が記載されている。

☆【0003】また、ヨーロッパ特許出願公開第687672号(特開平8-253452号公報に対応)には、上記した式(B)で表されるイミダゾロン誘導体の製造法として、(S)-乳酸誘導体を出発原料とする合成法が記載されている。さらに上記した特開平8-104676号公報には式:  
【化21】



(式中、各記号は前記と同意義である。)で表わされるイミダゾリジノン誘導体が好ましい一群の化合物[以下化合物(C)ということもある。]として例示されており、さらにその製造法として上記化合物(B)を還元反◆

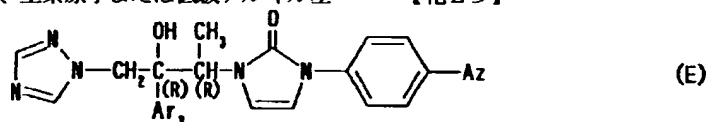
◆応に付す合成法が記載されている。さらに、WO 9625410A1(特開平9-183769号公報)には、式:  
【化22】



(式中、Ar<sub>3</sub>は置換されていてもよいフェニル基を、R<sub>6</sub>およびR<sub>7</sub>は同一または異なって、水素原子または低級アルキル基を、あるいはR<sub>6</sub>とR<sub>7</sub>が相合わさって低級アルキレン基を、R<sub>8</sub>は水素原子またはアシル基を、X<sub>2</sub>は窒素原子またはメチン基を、AはX=Z (XおよびZは同一または異なって、窒素原子または低級アルキル基\*

\*で置換されていてもよいメチン基を示す。) または低級アルキル基で置換されていてもよいエチレン基を、nは0-2の整数を、Azは置換されていてもよいアゾリル基を示す。) で表される抗真菌活性を有するアゾール化合物またはその塩が開示されており、式：

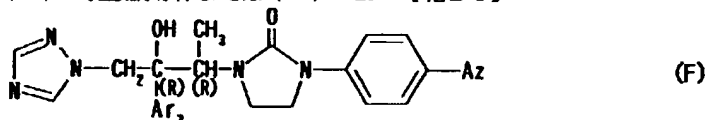
【化23】



(式中、各記号は前記と同意義である) で表わされるイミダゾロン誘導体が好ましい一群の化合物〔以下化合物(E)ということもある〕として例示されており、さらにその製造法として、(R)-乳酸誘導体または(S)※20

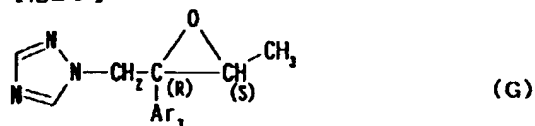
※-乳酸誘導体を出発原料とする合成法が記載されている。さらに上記したWO9625410A1 (特開平9-183769号公報に相当) には式：

【化24】



(式中、各記号は前記と同意義である。) で表わされるイミダゾリジノン誘導体が好ましい一群の化合物〔以下化合物(F)ということもある。〕として例示されており、さらにその製造法として、上記化合物(E)を還元反応に付す合成法が記載されている。上記公報には、たとえば式：

【化25】



(式中、各記号は前記と同意義である。) で表わされる化合物と式：

【化26】



(式中、各記号は前記と同意義である。) で表わされる化合物とを反応させることにより、イミダゾロン誘導体である化合物(B)および(E)を製造する方法が記載★

★されている。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】 上記、化合物(B)および(E)を製造する方法は、塩基性条件下で反応を行うため原料および生成物の一部が分解し、目的物(B)および(E)の収率は十分満足できるものではない。特に、R<sub>5</sub>に塩基性条件下で不安定な基を含んでいる場合は副生物が生成するため目的物の精製が煩雑であり、また収率も十分満足できるものではない。一方、イミダゾリジノン誘導体(C)および(F)の製造法としては、たとえば上記した化合物(B)および(E)を接触還元する合成法が上記公報に記載されているが、本合成法は自体高価な金属触媒(パラジウム-炭素など)を用いる必要があることから経済的に十分満足できるものとはいえない。本発明は真菌症治療剤として有用な式(B)、(C)、(E)および(F)で表わされるイミダゾロンおよびイミダゾリジノン誘導体の簡便かつ経済的な合成法およびその合成中間体を提供するものである。

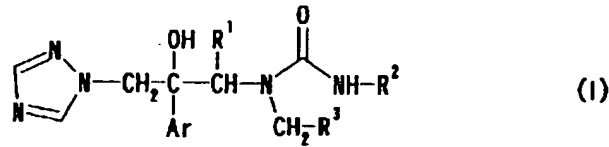
【0005】

【課題を解決するための手段】 すなわち、本発明は、

(1) 式：

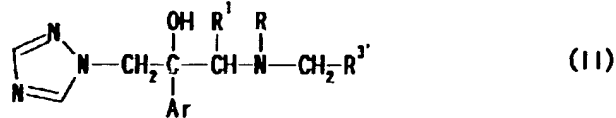
【化27】





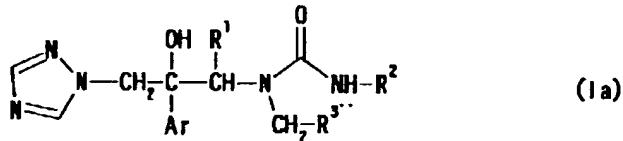
〔式中、Arは置換されていてもよいフェニル基を、R<sup>1</sup>は水素原子または低級アルキル基を、R<sup>2</sup>は置換基を有していてもよい脂肪族もしくは芳香族炭化水素基または置換基を有していてもよい芳香族複素環基を示し、R<sup>3</sup>は式-CH<sub>2</sub>-Y (式中、Yは水酸基またはハロゲン原子

\*を示す。)で示される基または保護されていてもよいホルミル基を示す。〕で表される化合物またはその塩、  
〔化28〕



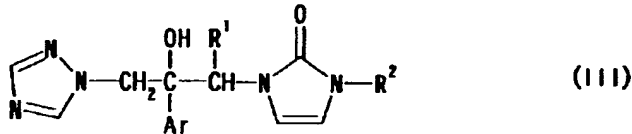
〔式中、Arは置換されていてもよいフェニル基を、Rは水素原子または置換されていてもよいベンジル基を、R<sup>1</sup>は水素原子または低級アルキル基を、R<sup>3'</sup>はヒドロ

※キシメチル基または保護されたホルミル基を示す。)で表される化合物またはその塩、(3)式:  
〔化29〕



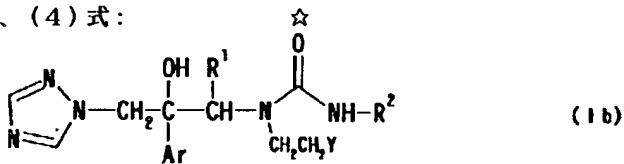
〔式中、Arは置換されていてもよいフェニル基を、R<sup>1</sup>は水素原子または低級アルキル基を、R<sup>2</sup>は置換基を有していてもよい脂肪族もしくは芳香族炭化水素基または置換基を有していてもよい芳香族複素環基を、R<sup>3''</sup>は

★保護されていてもよいホルミル基を示す。)で表される化合物またはその塩を閉環反応に付すことを特徴とする式:  
〔化30〕



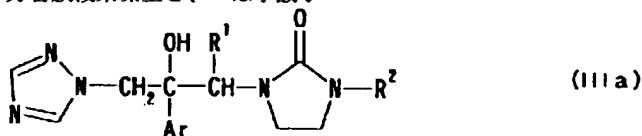
〔式中、各記号は前記と同意義である。)で表される化合物またはその塩の製造法、(4)式:

☆〔化31〕



〔式中、Arは置換されていてもよいフェニル基を、R<sup>1</sup>は水素原子または低級アルキル基を、R<sup>2</sup>は置換基を有していてもよい脂肪族もしくは芳香族炭化水素基または置換基を有していてもよい芳香族複素環基を、Yは水酸

40◆基またはハロゲン原子を示す。)で表される化合物またはその塩を閉環反応に付すことを特徴とする式:  
〔化32〕

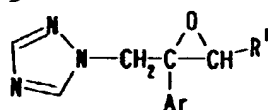


〔式中、各記号は前記と同意義である。)で表される化合物またはその塩の製造法、(5)式:

\*〔化33〕  
\* 50

13

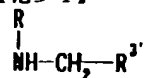
14



(IV)

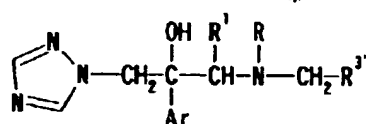
(式中、Arは置換されていてもよいフェニル基を、R<sup>1</sup>は水素原子または低級アルキル基を示す。) で表わされる化合物またはその塩と式:

【化34】



(V)

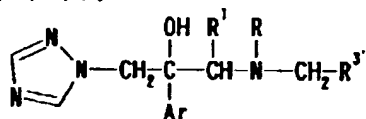
10



(II)

(式中、各記号は前記と同意義である。) で表される化合物またはその塩の製造法、(6)式:

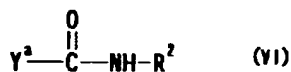
※【化36】



(II)

(式中、Arは置換されていてもよいフェニル基を、Rは水素原子または置換されていてもよいベンジル基を、R<sup>1</sup>は水素原子または低級アルキル基を、R<sup>3</sup>はヒドロキシメチル基または保護されたホルミル基を示す。) で表される化合物またはその塩を、必要により脱ベンジル化を行った後式:

【化37】



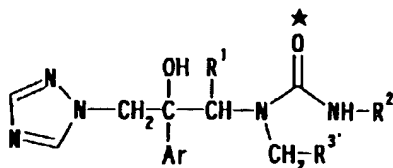
★(式中、R<sup>2</sup>は置換基を有していてもよい脂肪族もしくは芳香族炭化水素基または置換基を有していてもよい芳香族複素環基を、Y<sup>a</sup>は脱離基を示す。) で表わされる化合物または式:

【化38】



(式中、R<sup>2</sup>は前記と同意義である。) で表される化合物と反応させることを特徴とする式:

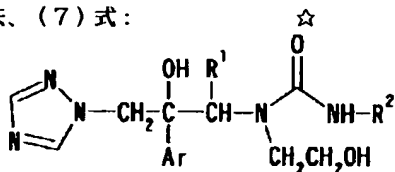
【化39】



(Ic)

(式中、各記号は前記と同意義である。) で表される化合物またはその塩の製造法、(7)式:

☆【化40】

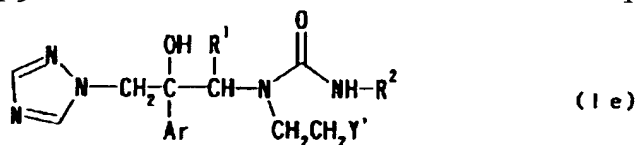


(Id)

(式中、Arは置換されていてもよいフェニル基を、R<sup>1</sup>は水素原子または低級アルキル基を、R<sup>2</sup>は置換基を有していてもよい脂肪族もしくは芳香族炭化水素基または置換基を有していてもよい芳香族複素環基を示す。) で◆

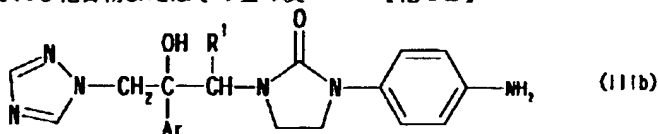
◆表わされる化合物またはその塩とハロゲン化剤とを反応させることを特徴とする式:

【化41】



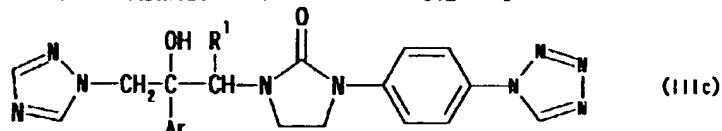
(式中、Y' はハロゲン原子を示し、他の記号は前記と同意義である。) で表わされる化合物またはその塩の製\*

\* 造法、および (8) 式：  
【化42】



(式中、Arは置換されていてもよいフェニル基を、R<sup>1</sup>は水素原子または低級アルキル基を示す。) で表わされる化合物またはその塩とオルトギ酸低級アルキルエス※

※テルおよびアルカリ金属アジドとを反応させることを特徴とする式：  
【化43】



(式中、各記号は前記と同意義である。) で表わされる化合物またはその塩の製造法、に関する。

【0006】上記式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(III)、(IIIIa)、(IIIIb)、(IIIIc) および (IV) 中、Arで示される「置換されていてもよいフェニル基」における置換基としては、たとえば、ハロゲン、(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、ハロゲン化低級 (C<sub>1-4</sub>) アルキル基、ハロゲン化低級 (C<sub>1-4</sub>) アルコキシ基、低級 (C<sub>1-4</sub>) アルキルスルホニル基およびハロゲン化低級 (C<sub>1-4</sub>) アルキルスルホニル基などが挙げられる。該置換基は、好ましくはハロゲン (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等) 等であり、特に好ましくはフッ素である。置換基の数は1ないし3個が好ましく、さらに好ましくは1または2個である。Arとしてはたとえばハロゲン化フェニル基、ハロゲン化低級 (C<sub>1-4</sub>) アルキルフェニル基、ハロゲン化低級 (C<sub>1-4</sub>) アルコキシフェニル基、低級 (C<sub>1-4</sub>) アルキルスルホニルフェニル基およびハロゲン化低級 (C<sub>1-4</sub>) アルキルスルホニルフェニル基などが挙げられる。ハロゲン化フェニル基の例としては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等から選ばれる1-3個のハロゲン原子を有するフェニル基、たとえば2, 4-ジフルオロフェニル、2, 4-ジクロロフェニル、4-クロロフェニル、4-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、2-フルオロフェニル、2-フルオロ-4-クロロフェニル、2-クロロ-4-フルオロフェニル、2, 4, 6-トリフルオロフェニル、4-ブロモフェニルなどが挙げられ、とりわけ1-2個のフッ素原子で置換されたフェニル基が好ましい。ハロゲン化低級 (C<sub>1-4</sub>) アルキルフェニル基として

★は、たとえば4-トリフルオロメチルフェニルが挙げられる。

【0007】ハロゲン化低級 (C<sub>1-4</sub>) アルコキシフェニル基としてはたとえば4-トリフルオロメトキシフェニル、4-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル、4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェニル、4-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロポキシ) フェニルなどが挙げられる。低級 (C<sub>1-4</sub>) アルキルスルホニルフェニル基としては、たとえば4-メタンスルホニルフェニルなどが挙げられる。ハロゲン化低級 (C<sub>1-4</sub>) アルキルスルホニルフェニル基としては、たとえば4-(2, 2, 2-トリフルオロエタンスルホニル) フェニル、4-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロパンスルホニル) フェニル、4-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロパンスルホニル) フェニルなどが挙げられる。Arとしてはとりわけ1ないし2個のハロゲンで置換されたフェニル基、たとえば2, 4-ジフルオロフェニル、2, 4-ジクロロフェニル、4-クロロフェニル、4-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、2-フルオロフェニル、2-フルオロ-4-クロロフェニル、2-クロロ-4-フルオロフェニル、4-ブロモフェニルなどが好ましく、このうち特に2-フルオロフェニル、2, 4-ジフルオロフェニルが好ましい。R<sup>1</sup>としては低級アルキル基が好ましく、その例としてはたとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルの直鎖もしくは分枝状の炭素数1-4のアルキル基が挙げられ、なかでもメチルが好ましい。

★50 【0008】上記式 (I)、(Ia)、(Ib)、(I

c)、(Id)、(Ie)、(III)、(III a)、(VI)および(VII)中、R<sup>2</sup>で示される「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「脂肪族炭化水素基」としては、たとえばアルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、アルキニル基があげられる。該アルキル基としては、たとえば直鎖もしくは分枝状の炭素数1-12のアルキル基があげられ、具体的には、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ドデシルなどが挙げられ、とりわけ炭素数1-4の低級アルキル基(例、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル等)が好ましい。該シクロアルキル基としては、たとえば炭素数3-8のものが挙げられ、具体的には、たとえばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルなどが挙げられ、とりわけ炭素数3-6のシクロアルキル基(例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等)が好ましい。該アルケニル基としては、たとえば炭素数2-4のものが挙げられ、具体的には、ビニル、プロペニル、ブテニルなどが挙げられ、とりわけ炭素数2-3のアルケニル基(例、ビニル、プロペニル等)が好ましい。該アルキニル基としては、たとえばエチニル、プロピニル、ブチニルなど炭素数2-4のものが挙げられ、とりわけ炭素数2-3のアルキニル基(例、ビニル、プロピニル)が好ましい。

【0009】R<sup>2</sup>で示される「置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基」における「芳香族炭化水素基」としては、たとえばフェニル、ナフチル、ビフェニル、アンスリル、インデニルなど炭素数6-14のものが挙げられ、とりわけ炭素数6-10のアリール基(例、フェニル、ナフチル等)が好ましい。R<sup>2</sup>で示される「置換基を有していてもよい芳香族複素環基」における「芳香族複素環基」は芳香族複素環に結合している酸素原子を1個とり除いてできる基を示し、そのような芳香族複素環はたとえば、窒素原子(オキシド化されていてもよい)、酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を1-数个、好ましくは1-4個含む5-8員環、それらの縮合環またはベンゼン環との縮合環を示す。このような芳香族複素環基としては具体的には、イミダゾリル、トリアゾリル(1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル)、テトラゾリル、ピラゾリル、ビリジル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル(1,2,4-チアジアゾリル、1,2,5-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル)、チエニル、フリル、ピロリル、ピラジニル、ビリミジニル、オキサゾリル、イソキサゾリル等の芳香族複素環基およびベンズイミダゾリル、イミダゾピリミジニル、イミダゾビリジニル、イミダゾピラジ

ニル、イミダゾピリダジニル、ベンゾチアゾリル、キノリル、イソキノリル、キナゾリニル、インドリル等の縮合芳香族複素環基が挙げられる。芳香族複素環基としては、とりわけ窒素原子、硫黄原子、酸素原子から任意に選ばれる1-3個のヘテロ原子を含有する5もしくは6員の芳香族複素環基(例、イミダゾリル、トリアゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、チエニル、フリル、ビリジル、ビリミジニル等)が好ましい。

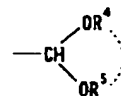
【0010】R<sup>2</sup>に関し、「置換基を有していてもよい脂肪族もしくは芳香族炭化水素基または置換基を有していてもよい芳香族複素環基」における置換基としてはたとえば、水酸基、エステル化されていてもよいカルボキシ基(例、カルボキシ、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニルなどの炭素数1-6のアルコキシカルボニル基等)、ニトロ、アミノ、アシルアミノ基(例、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノなどの炭素数1-10のアルカノイルアミノ基等)、炭素数1-10のアルキル基でモノもしくはジ置換されたアミノ基(例、メチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジブチルアミノ等)、置換されていてもよい5もしくは6員の環状アミノ基(例、ピロリジニル、モルホリノ、ピペリジノ、ピラゾリジニル、パーヒドロアゼピニル、ピペラジニル、4-ベンジルピペラジニル、4-アセチルピペラジニル、4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-1-ピペラジニル、4-[4-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]-1-ピペラジニル、4-[4-(2,2,3,3-テトラフルオロプロポキシ)フェニル]-1-ピペラジニル、4-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-1-ピペラジニル、4-[4-(2,2,3,3-ペンタフルオロプロポキシ)フェニル]-1-ピペラジニル、4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1-ピペラジニル等)、炭素数1-6のアルコキシ基、(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等)、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素等)、炭素数1-6のアルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、ブチル等)、炭素数3-6のシクロアルキル基(例、シクロプロピル、シクロペンチル等)、炭素数6-14のアリール基(例、フェニル、ナフチル、インデニル等)、ハロゲン-炭素数1-6のアルキル基(例、トリフルオロメチル、ジクロロメチル、トリフルオロエチル等)、ハロゲン-炭素数1-6のアルコキシ基(例、トリフルオロメトキシ、1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、2,2,3,3-テトラフルオロプロポキシ、2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロポキシ、2,2,3,3,4,4,5,5-オクタフルオロペンタキシ、2-フルオロエトキシ等)、オキソ、チオキソ、メルカプト、炭素数1-6のアルキルチオ基、(例、メチルチ

オ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ等)、炭素数1-6のアルキルスルホニル基(例、メタンスルホニル、エタンスルホニル、ブタンスルホニル等)、炭素数1-10のアルカノイル基(例、アセチル、ホルミル、プロピオニル、ブチリル等)、5もしくは6員の芳香族複素環基(例、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、フラザニル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 5-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、チエニル、フリル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル等)、縮合芳香族複素環基(例、ベンズイミダゾリル、イミダゾピリミジニル、イミダゾピリジニル、イミダゾピラジニル、イミダゾピリダジニル、ベンゾチアゾリル、キノリル、イソキノリル、キナゾリル、インドリル等)などが挙げられ、とりわけハロゲノ-炭素数1-6のアルコキシ基および5員の芳香族複素環基が好ましく、中でも1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ、2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロボキシ、ピラゾリル(例、1H-ピラゾール-1-イル)、イミダゾリル(例、1H-イミダゾール-1-イル)、1, 2, 3-トリアゾリル(例、1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル、2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)、1, 2, 4-トリアゾリル(例、1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)、テトラゾリル(例、1H-テトラゾール-1-イル、2H-テトラゾール-2-イル)が特に好ましい。上記した置換基の数は好ましくは1-3個であり、さらに好ましくは1-2個である。

【0011】R<sup>2</sup>で示される「置換基を有していてもよい脂肪族もしくは芳香族炭化水素基または置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基」としては、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基が好ましく、とりわけ置換基を有しているフェニル基が好ましく、中でもハロゲノ-炭素数1-6のアルコキシ基で置換されたフェニル基[例、4-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル、4-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロボキシ)フェニル]および5員の芳香族複素環基で置換されたフェニル基[置換基としてピラゾリル、イミダゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリルまたはテトラゾリルを有するフェニル基、たとえば、4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル、4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル、4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)フェニル、4-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル、4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)フェニル、4-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル、4-(2H-テトラゾール-2-イル)フェニル]が好ましい。

【0012】上記式(I)、(Ia)、(Ic)、(I)および(V)中、R<sup>3</sup>およびR<sup>3'</sup>で示される「保護されていてもよいホルミル基」における「保護されたホルミル基」、およびR<sup>3'</sup>で示される「保護されたホルミル基」は、ホルミル基がホルミル基の保護基として知られているもので保護されたものであり、該保護されたホルミル基としては通常アセタールとして知られているものが好ましい。このような保護されたホルミル基としては、ジアルコキシメチル(例、ジメトキシメチル、ジエトキシメチル、ジプロボキシメチル、ジブトキシメチル等)、置換されたジアルコキシメチル[例、ビス(2, 2, 2-トリクロロエトキシ)メチル、ビス(ベンジルオキシ)メチル、ビス(2-ニトロベンジルオキシ)メチル等]、ジアルカノイルオキシメチル(例、ジアセトキシメチル等)、置換されていてもよい1, 3-ジオキサン-2-イル[例、1, 3-ジオキサン-2-イル、5-メチレン-1, 3-ジオキサン-2-イル、5, 5-ジプロモ-1, 3-ジオキサン-2-イル、5-(2-ピリジル)-1, 3-ジオキサン-2-イル等]、置換されていてもよい1, 3-ジオキサラン-2-イル[例、1, 3-ジオキサラン-2-イル、4-(3-ブテニル)-1, 3-ジオキサラン-2-イル、4-フェニル-1, 3-ジオキサラン-2-イル、4-(2-ニトロフェニル)-1, 3-ジオキサラン-2-イル、4, 5-ビス(メトキシメチル)-1, 3-ジオキサラン-2-イル、ベンゾ-1, 3-ジオキサラン-2-イル等]、1, 5-ジヒドロ-3H-2, 4-ベンゾジオキセピン-3-イル、ビス(アルキルチオ)メチル[例、ビス(メチルチオ)メチル、ビス(エチルチオ)メチル、ビス(プロピルチオ)メチル、ビス(ブチルチオ)メチル、ビス(ペンチルチオ)メチル等]、ビス(アリールチオ)メチル[例、ビス(フェニルチオ)メチル等]、ビス(アラルキルチオ)メチル[例、ビス(ベンジルチオ)メチル等]、ビス(アルカノイルチオ)メチル[例、ビス(アセチルチオ)メチル等]、1, 3-ジチアン-2-イル、1, 3-ジチオラン-2-イル、1, 5-ジヒドロ-3H-2, 4-ベンゾジチエピン-3-イル、1, 3-オキサチオラン-2-イルなどが挙げられ、なかでも式:

【化44】



(式中、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は同一または異なってそれぞれ脂肪族炭化水素基を示すか、またはR<sup>4</sup>とR<sup>5</sup>が結合して炭素数2または3の低級アルキレンを示す。)で示される基が好ましい。R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>で表わされる脂肪族炭化水素基としては、炭素数1-4の低級アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、ブチル等)が挙げられ、それら

21

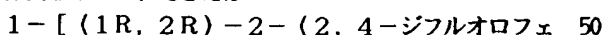
の中でもメチルおよびエチルが好ましく、エチルがより好ましい。R<sup>4</sup>とR<sup>5</sup>が結合して炭素数2または3の低級アルキレンを形成する場合、該低級アルキレンとしてはエチレン、プロピレンが挙げられる。R<sup>3</sup>およびR<sup>3'</sup>で示される「保護されているよいホルミル基」における「保護されたホルミル基」、およびR<sup>3'</sup>で示される「保護されたホルミル基」としては特にジメトキシメチル、ジエトキシメチル、ジプロポキシメチルなどのジ(C<sub>1-4</sub>)アルコキシメチル基および1, 3-ジオキサソ-2-イル、1, 3-ジオキサソラン-2-イル基などの環状基が好ましい。式(II)および(V)中、Rで示される置換されているよいベンジル基としてはたとえばベンジル、p-メトキシベンジル、p-ニトロベンジル、o-ニトロベンジル、p-メチルベンジルなどが挙げられる。中でもベンジルが好ましい。式(I)、(Ib)および(Ie)中、YおよびY'で示されるハロゲン原子としては、塩素、臭素、ヨウ素原子が挙げられ、中でも塩素原子が好ましい。

【0013】式(VI)中、Y<sup>a</sup>で示される脱離基は式(VI)で表わされる化合物と式(II)で表わされる化合物(必要により脱ベンジル化したもの)とを反応させる際に脱離する基であり、たとえば式:

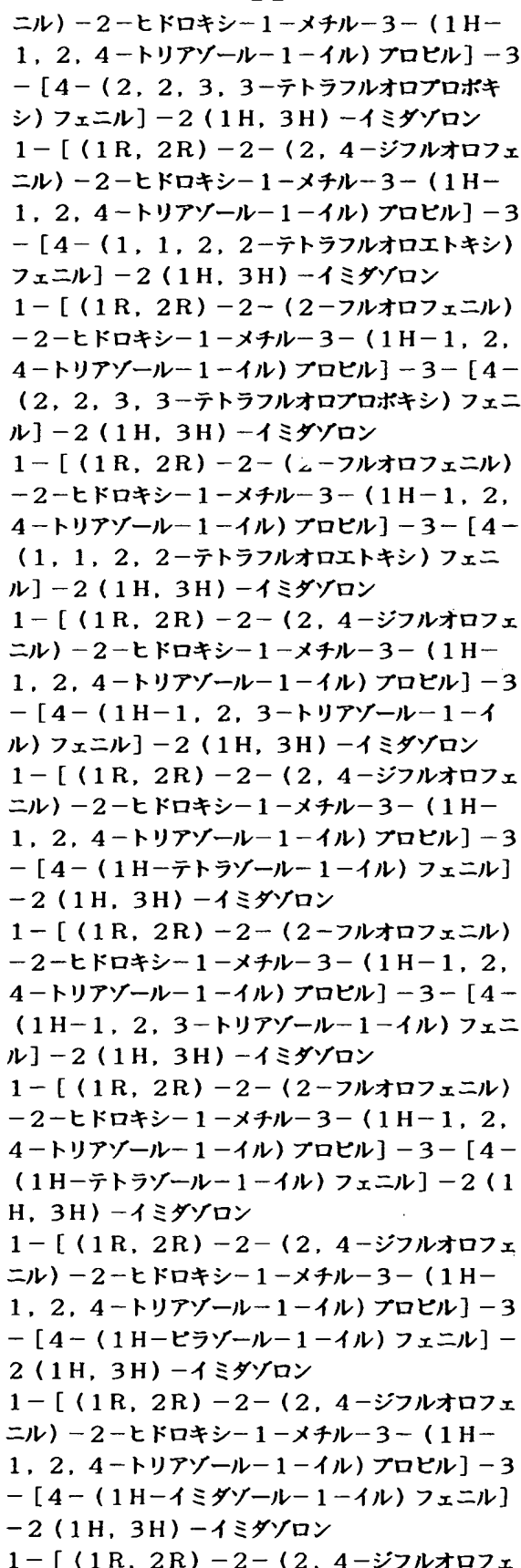


(式中、R<sup>6</sup>は置換されているよいフェニル基を示す)で表わされる基が好ましい。R<sup>6</sup>で表わされる置換されているよいフェニル基としてはハロゲン、(例、塩素、臭素等)、低級アルキル基(例、メチル、エチル等)、ニトロで置換されているよいフェニル基が挙げられる。Y<sup>a</sup>で示される脱離基としては、フェニルオキシ基、クロロフェニルオキシ基、ニトロフェニルオキシ基などが挙げられ、中でもフェニルオキシ基が好ましい。式(I)で表わされる化合物またはその塩[以下、化合物(I)ということもある]および式(II)で表わされる化合物またはその塩[以下、化合物(II)ということもある]は、分子内に不斉炭素原子を1個以上有しているので2個以上の立体異性体が存在するが、その立体異性体ならびにそれらの混合物のいずれも本発明に包含されるものである。とりわけR<sup>1</sup>がメチル基であるとき、Arで表わされる置換されているよいフェニル基の結合した炭素およびR<sup>1</sup>の結合した炭素のいずれもが(R)配置である光学活性体等が好ましい。

【0014】本発明の化合物(I)および(II)としては、式(III)または式(IIIa)で表わされる化合物またはそれらの塩[以下、化合物(III)または化合物(IIIa)ということもある]の好ましい具体例として記載したもの[例、上記した式(B)、(C)、(E)、(F)で表わされる化合物]に導き得るものが好ましい。化合物(III)の特に好ましい具体例としては、たとえば



22



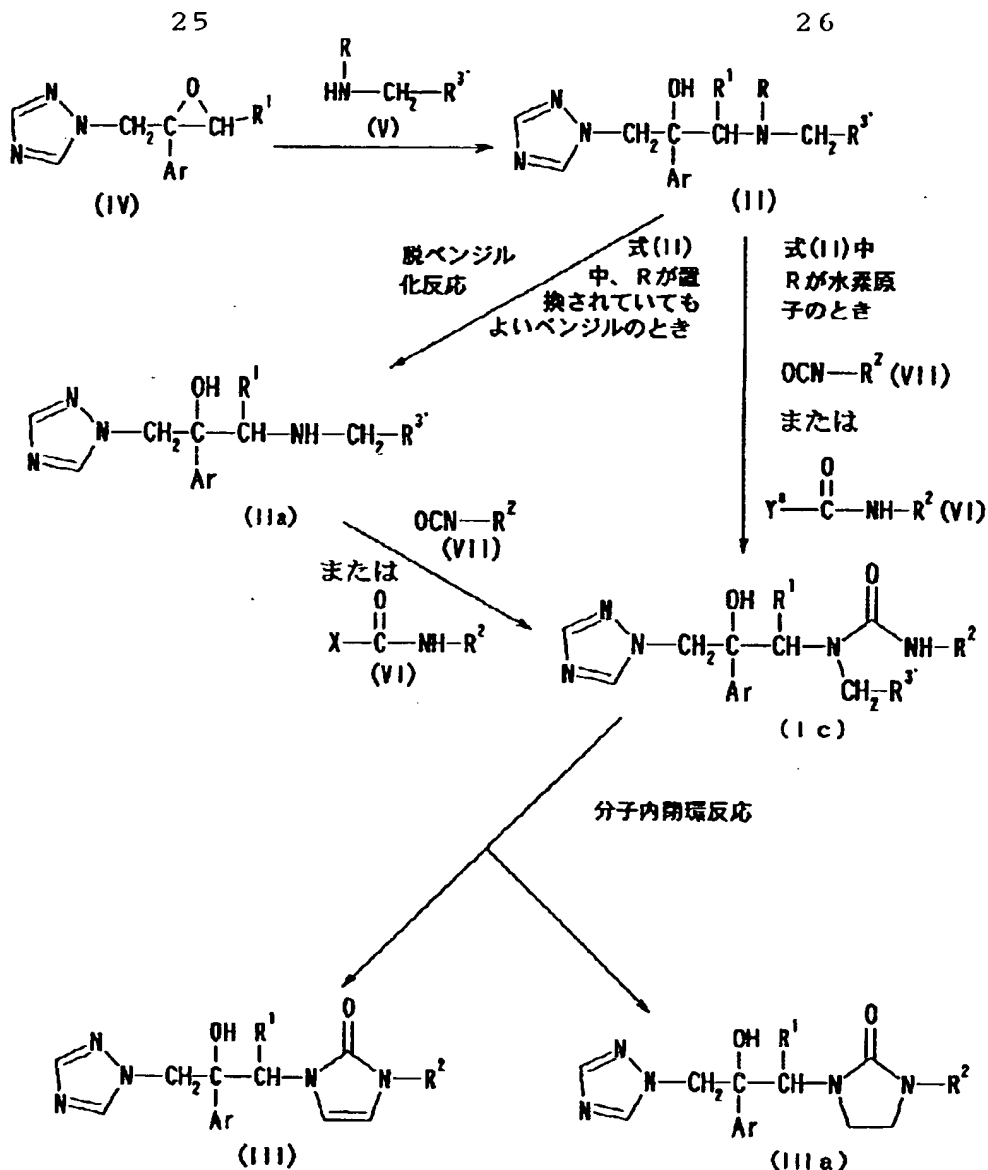
24

10

30

【0015】式(III)で表わされる化合物および式(IIIa)で表わされる化合物は、たとえば次の反応式で示される方法によって製造することができる。

【化45】



(式中、各記号は前記と同意義である。)すなわち、式(IV)で表わされる化合物またはその塩〔以下化合物(IV)ということもある〕と式(V)で表わされる化合物〔以下化合物(V)ということもある〕とを反応させることによって化合物(I I)を製造し、ついで化合物(I I)を必要により脱ベンジル化反応に付して化合物(I I a)とした後、式(VI)で表わされる化合物〔以下化合物(VI)ということもある〕または式(VII)で表わされる化合物〔以下化合物(VII)ということもある〕を反応させることによって式(I c)で表わされる化合物またはその塩〔以下、化合物(I c)ということもある〕を製造し、化合物(I c)を必要により脱保護またはハロゲン化して化合物(I)に導いた後分子内閉環反応に付すことによって化合物(I I I)または化合物(I I I a)を製造することができる。

\*【0016】化合物(IV)と化合物(V)の反応は化合物(IV)1モルに対して、化合物(V)を、約1~100モル、好ましくは約3~20モル反応させることによって行われる。この反応は有機金属類の存在下または不存在下に反応を阻害しない溶媒中もしくは無溶媒下で行われる。反応を阻害しない溶媒としては、たとえばメタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1-ブタノールなどのアルコール類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、アセトニトリルなどのニトリル類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、ジメチルホルムアミド、アセタミド、ジメチルアセタミド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、1-メチル-2-ピロリドンなどのアミ



27

ド類が挙げられる。これらの溶媒の中でもメタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1-ブタノールなどのアルコール類が好ましい。これらの溶媒は、一種のみで用いてもよく、二種以上を適当な割合で混合して用いてもよい。溶媒の使用量は、化合物(IV)に対して、通常約100重量倍以下、好ましくは約1~50重量倍、特に好ましくは約5~20重量倍である。反応温度は、約40~200℃が適切であり、約70~180℃が好ましい。反応時間は約1~80時間が適切であり、約5~50時間が好ましい。

【0017】この反応を有機金属類の存在下に行う場合の該有機金属類としては、たとえばチタンアルコキシド(例、チタンテトライソプロポキシド、チタンテトライソブトキシド)およびイッテルビウムトリフルオロメタンスルホナート等が挙げられ、中でもチタンアルコキシドが好ましい。これらの有機金属類の使用量は、化合物(IV)に対して、約0.1~5倍量(モル比)、好ましくは約1~2倍量(モル比)である。上記有機金属類の添加方法は特に限定されない。たとえば化合物(IV)と化合物(V)とを溶媒に加えた後に有機金属類を添加してもよいし、有機金属類を溶媒に加えて得られる混合液に化合物(IV)と化合物(V)とを添加してもよい。また、溶媒に化合物(IV)と化合物(V)と有機金属類を順次加えてもよい。化合物(II)においてRが水素原子である化合物[以下、化合物(IIa)ということもある]と化合物(VI)または化合物(VII)との反応は塩基の存在下または不存在下に、反応を阻害しない溶媒中もしくは無溶媒下で行われる。本反応において化合物(IIa)1モルに対して化合物(VI)または化合物(VII)を約0.5~5モル反応させるのが好ましく、約0.7~1.5モル反応させるのがより好ましい。塩基を使用する場合、該塩基としては、たとえば無機塩基(例、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等)および有機塩基(例、トリエチルアミン、ピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等)等が挙げられ、とりわけトリエチルアミン、ピリジンなどの有機塩基が好ましい。塩基を存在させる場合の塩基の使用量は、化合物(IIa)に対して、約0.5~5倍量(モル比)が好ましく、約0.9~2倍量(モル比)が特に好ましい。

【0018】化合物(IIa)と化合物(VI)または化合物(VII)との反応において用いられる反応を阻害しない溶媒としては、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、アセトニトリルなどのニトリル類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、酢酸エチルなどのエステル類、ジメチルホルムアミド、アセトアミド、ジメチルアセトアミド、1,3-ジメチル

28

2-イミダゾリジノン、1-メチル-2-ピロリドンなどのアミド類が挙げられる。これらの溶媒は一種のみでもよく、二種以上を適当な割合で混合して用いてもよい。化合物(IIa)と化合物(VI)または化合物(VII)との反応において、反応温度は約-10~150℃が適切であり、約0~120℃が好ましい。反応時間は約0.1~50時間が適切であり、約0.5~30時間が好ましい。化合物(II)においてRが置換されていてもよいベンジル基である場合は、該化合物を脱ベンジル化反応に付すことにより、Rが水素原子である化合物[化合物(IIa)]に導くことができる。この脱ベンジル化反応は、ベンジル化されたアミノ基のベンジル基を除去する通常知られている手段により容易に行うことができる。このような手段はたとえば「プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス、ア ウィリー インターサイエンス パブリケーション」に記載されている。化合物(Ic)においてR<sup>3'</sup>が保護されたホルミル基である場合は必要により該ホルミル基の脱保護をすることにより、式(I)中、R<sup>3</sup>がホルミル基である化合物に導くことができる。この脱保護反応はホルミル基の保護基を除去する通常知られている手段により容易に行うことができる。このような手段はたとえば「プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス、ア ウィリーインターサイエンス パブリケーション」に記載されている。化合物(Ic)において、R<sup>3'</sup>がヒドロキシメチル基である化合物[化合物(Id)]は、必要により、該水酸基を反応を阻害しない溶媒中、ハロゲン化剤によってハロゲン化することにより、式(I)中、Yがハロゲン原子である化合物[化合物(Ie)]に導くことができる。本ハロゲン化反応は反応を阻害しない溶媒中でハロゲン化剤を作用させることによって行われる。用いられるハロゲン化剤としては、例えば塩化チオニル、臭化チオニルなどのハロゲン化チオニル、三塩化リン、三臭化リン、五塩化リン、オキシ塩化リンなどのハロゲン化リン化合物等が挙げられ、とりわけ塩化チオニル、オキシ塩化リンなどの塩素化剤が好ましい。これらのハロゲン化剤は有機溶媒(例：ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロホルム、ジクロロメタン、酢酸エチルなど)で希釈した溶液として用いることもできる。ハロゲン化剤の使用量は化合物(Id)に対し、約0.5~5倍量(モル比)が好ましく、約0.7~3.0倍量(モル比)が特に好ましい。本反応において、反応を阻害しない溶媒としては、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、アセトンなどのケトン類、アセトニトリルなどのニトリル類、ヘキサンなどの脂肪族炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、酢酸エチルなどのエステル

類、ジメチルホルムアミド、アセタミド、ジメチルアセタミド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、1-メチル-2-ピロリドンなどのアミド類が挙げられる。これらの溶媒の中でもジメチルホルムアミド、アセタミド、ジメチルアセタミド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、1-メチル-2-ピロリドンなどのアミド類が好ましく、中でもジメチルホルムアミド、ジメチルアセタミド、1-メチル-2-ピロリドンが特に好ましい。これらの溶媒は一種のみで用いてもよく、二種以上を適当な割合で混合して用いてもよい。二種以上を混合する場合は、好ましい溶媒として例示したアミド類(1種以上)を他の溶媒と組み合わせて、適当な割合で混合して用いるのが好ましい。本ハロゲン化反応において反応温度は約-10℃~80℃が適切であり、約10℃~60℃が好ましい。反応時間は約0.1~20時間が適切であり、約0.5~8時間が好ましい。

【0019】化合物(I)においてR<sup>3</sup>が保護されていてもよいホルミル基である化合物〔化合物(Ia)〕から化合物(III)を製造するための分子内閉環反応は反応を阻害しない溶媒中で酸を存在させることによって行われる。用いられる酸としては無機酸(例、塩酸、硫酸、硝酸等)および有機酸(例、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、トルエンスルホン酸等)が挙げられ、とりわけ塩酸、硫酸などの無機酸が好ましい。これらの酸は水で希釈した水溶液として用いることもできる。酸の使用量は、化合物(Ia)1モルに対し約1~20倍量(モル比)が好ましく、約1.0~10倍量(モル比)が特に好ましい。本反応において用いられる反応を阻害しない溶媒としては、水またはメタノール、エタノール、プロパノール、ブタノールなどのアルコール類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類、アセトニトリルなどのニトリル類、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、アセトンなどのケトン類などが挙げられ、とりわけメタノールなどのアルコール類が好ましい。これらの溶媒は一種のみで用いてもよく、二種以上を適当な割合で混合して用いてもよい。化合物(Ia)の分子内閉環反応において、反応温度は約20℃~100℃が適切であり、約40℃~80℃が好ましい。反応時間は約0.5~40時間が適切であり、約1~20時間が好ましい。

【0020】化合物(I)においてYがハロゲン原子である化合物〔化合物(Ie)〕から化合物(IIIa)を製造するための分子内閉環反応は、反応を阻害しない溶媒中で好ましくは塩基を存在させることによって行われる。本反応において、反応を阻害しない溶媒としては、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、アセトンなどのケトン類、アセトニトリルなどのニトリル類、ヘキサンなどの脂肪族炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、ジク

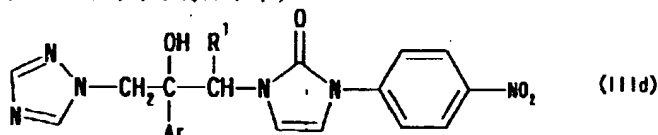
ロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、酢酸エチルなどのエステル類、ジメチルホルムアミド、アセタミド、ジメチルアセタミド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、1-メチル-2-ピロリドンなどのアミド類が挙げられる。これらの溶媒は一種のみで用いてもよく、二種以上を適当な割合で混合して用いてもよい。本反応において用いることのできる塩基としては、たとえば無機塩基(例、水素化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等)および有機塩基(例、トリエチルアミン、ブチルアミン、ジブチルアミン、ベンジルアミン、ジメチルアミノピリジン、ピロリジン、N-エチルジイソプロピルアミン、ピペリジン、モルホリン等)が挙げられ、とりわけトリエチルアミン、ジメチルアミノピリジン、ピペリジンなどの有機塩基が好ましい。塩基を存在させる場合の塩基の使用量は、化合物(Ie)に対して約0.5~50倍量(モル比)が好ましく、約0.5~10倍量(モル比)が特に好ましい。反応温度は約-20℃~100℃が適切であり、約-10℃~60℃が好ましい。反応時間は約0.1~24時間が適切であり、約0.5~10時間が好ましい。

【0021】化合物(I)においてYが水酸基である化合物〔化合物(Id)〕から化合物(IIIa)を製造するための分子内閉環反応は、反応を阻害しない溶媒中、縮合剤の存在下に行われる。該縮合剤としては、ハロゲン化剤と塩基の組み合わせ、もしくはアゾカルボン酸類とホスフィン類の組み合わせが好ましい。縮合剤としてハロゲン化剤と塩基と組み合わせる場合の反応を阻害しない溶媒としては、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、アセトンなどのケトン類、アセトニトリルなどのニトリル類、ヘキサンなどの脂肪族炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、酢酸エチルなどのエステル類、ジメチルホルムアミド、アセトアミド、ジメチルアセタミド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、1-メチル-2-ピロリドンなどのアミド類が挙げられる。これらの溶媒は一種のみで用いてもよく、二種以上を適当な割合で混合して用いてもよい。一種のみを用いる時は、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセタミド、1-メチル-2-ピロリドンなどのアミド類が好ましく、ジメチルアセタミド、1-メチル-2-ピロリドンが特に好ましい。二種以上を混合する場合は、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセタミド、1-メチル-2-ピロリドンなどのアミド類と、他の溶媒を組み合わせて適当な割合で混合するのが好ましい。本反応に用いられるハロゲン化剤としては、例えば塩化チオニル、臭化チオニルなどのハロゲン化チ

31

オニル、三塩化リン、三臭化リン、五塩化リン、オキシ塩化リンなどのハロゲン化リン化合物等が挙げられ、とりわけ塩化チオニル、オキシ塩化リンなどの塩素化剤が好ましい。これらハロゲン化剤は有機溶媒（例、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロホルム、ジクロロメタン、酢酸エチルなど）で希釈した溶液として用いることもできる。ハロゲン化剤の使用量は化合物（Id）に対し、約0.5～5倍量（モル比）が好ましく、約0.7～3.0倍量（モル比）が特に好ましい。

【0022】本反応に用いられる塩基としてはたとえば無機塩基（例、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等）および有機塩基（例、トリエチルアミン、ブチルアミン、ジブチルアミン、ベンジルアミン、ジメチルアミノピリジン、ピロリジン、N-エチルジイソプロピルアミン、ピペリジン、モルホリン等）が挙げられ、とりわけトリエチルアミン、ジメチルアミノピリジン、ピペリジンなどの有機塩基が好ましい。塩基の使用量は化合物（Id）に対し、約0.5～50倍量（モル比）が好ましく、約0.5～20倍量（モル比）が特に好ましい。ハロゲン化剤と塩基の添加順序としては、たとえば化合物（Id）の溶液に、塩基を加えた後、ハロゲン化剤を加えてもよく、ハロゲン化剤を加えた後に塩基を加えてもよく、また同時に両者を加えてもよく、特に限定されないが、化合物（Id）の溶液に、塩基を加えた後、ハロゲン化剤を加えるか、またはハロゲン化剤を加えた後、塩基を加えるのが好ましい。反応温度は約-20℃～100℃が適切であり、約-10℃～60℃が好ましい。反応時間は、約0.1～50時間が適切であり、約1～24時間が好ましい。化合物（Id）から化合物（IIIa）を製造するための分子内閉環反応をアゾカルボン酸類とホスフィン類の組み合わせで行う場合のアゾカルボン酸類としては、例えばアゾカルボン酸ジエチルエステル、アゾカルボン酸ジメチルエステル、アゾカルボン酸ジイソプロピルエステル、N,N,N',N'-テトラメチルアゾカルボキサミド、1,1'-（アゾカルボニル）ジピペリジン、N,N,N',N'-テトライソプロピルアゾカルボキサミド、



（式中、各記号は前記と同意義である。）で表される化合物またはその塩（以下化合物（IIIId）ということもある）を、反応を阻害しない溶媒中で接触還元反応に付すことにより製造することができる。本反応に用いられる反応を阻害しない溶媒としては、水または有機溶媒、例えばアルコール類（例：メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロピルアルコール、ブタノール等）、エステル類（例：酢酸エチル等）、炭化水素類※50

32

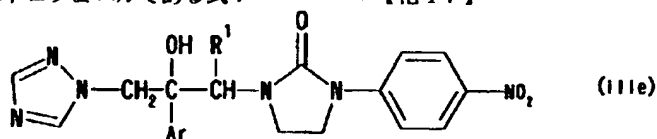
\*ミド、1,6-ジメチル-1,5,7-ヘキサヒドロ-1,4,6,7-テトラゾシン-2,5-ジオンなどのアゾジカルボン酸エステル類およびアゾジカルボン酸アミド類があげられ、ホスフィン類としては、トリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリメチルホスフィンなどトリアリールホスフィン類およびトリアルキルホスフィン類があげられる。さらにアゾジカルボン酸類とホスフィン類の組み合わせと、同様な反応を行うことのできる反応剤として、シアノメチレントリブチルホスホラン、シアノメチレントリエチルホスホランなどのホスホラン類が挙げられる。これらの反応剤は通常光延反応として知られている有機合成反応に用いられるものであり、例えば「オーガニック リアクションズ 42巻」および「有機合成化学協会誌、55巻、631頁、1997年」に記載されている。

【0023】本反応を阻害しない溶媒としては、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、アセトンなどのケトン類、アセトニトリルなどのニトリル類、ヘキサンなどの脂肪族炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、酢酸エチルなどのエステル類などがあげられるこれらの溶媒は一種のみで用いてもよく、二種以上を適当な割合で混合して用いてもよい。本反応に用いられるジアゾカルボン酸類とホスフィン類の使用量は化合物（Id）に対して、約0.5～5倍量（モル比）が好ましく、約1～2倍量（モル比）が特に好ましい。反応温度は約0℃～50℃が適切であり、約10～30℃が好ましい。反応時間は約0.1～24時間が適切であり、約1～5時間が好ましい。本反応において化合物（Id）、ジアゾカルボン酸類およびホスフィン類の添加順序は特に限定されない。一般式（IIIa）中、R<sup>2</sup>が4-アミノフェニルである化合物〔化合物（IIb）〕またはその塩は、一般式（III）中、R<sup>2</sup>が4-ニトロフェニルである式：

【化46】

※（例：ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等）、有機カルボン酸類（例：酢酸、プロピオン酸等）等の単独または混合溶媒があげられる。本反応は通常、触媒の存在下で行われる。触媒としては例えばパラジウム-炭素、白金-炭素、ラネーニッケルなどの適当な金属触媒が用いられる。本接触還元反応は常圧ないし約150kg/cm<sup>2</sup>程度までの圧力下、常温ないし約100℃の温度で行われる。さらに化合物（IIIb）またはその塩は、式

(IIIa) 中、R<sup>2</sup>が4-ニトロフェニルである式：



(式中、各記号は前記と同意義である。)化合物またはその塩を、反応を阻害しない溶媒中で還元反応に付すことによって製造することができる。本反応は通常、還元剤の存在下で行われる。還元剤としては、水素と金属触媒(例：パラジウム-炭素、白金-炭素、ラネーニッケル等)の組み合わせ、ヒドラジンと金属(例：パラジウム-炭素、塩化第二鉄等)の組み合わせ、金属(例：鉄、亜鉛、すず、アルミニウムアマルガム、ラネー合金等)と酸(例、塩酸、酢酸等)、水またはアルカリ水溶液(例、水酸化ナトリウム水溶液等)の組み合わせ等があげられる。反応温度は約0~100℃が適切であり、約10~40℃が好ましい。本反応に用いられる反応を阻害しない溶媒としては、水または有機溶媒、例えばアルコール類(例：メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロピルアルコール、ブタノール等)、エステル類(例：酢酸エチル等)、炭化水素類(例：ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等)、エーテル類(例：テトラヒドロフラン等)、ニトリル類(例：アセトニトリル等)、有機カルボン酸類(例：酢酸、プロピオン酸等)等があげられる。これら溶媒は用いる還元剤に応じて適宜選択、単独または混合して用いることができる。一般式(IIIa)中、R<sup>2</sup>が4-アミノフェニル基である化合物またはその塩[化合物(IIIb)]は、これにオルトギ酸アルキルエステルおよび金属アジドを反応させることにより、一般式(IIIa)中、R<sup>2</sup>が4-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル基である化合物またはその塩[化合物(IIIc)]に導くことができる。オルトギ酸アルキルエステルとしては、オルトギ酸メチルエステル、オルトギ酸エチルエステル、オルトギ酸プロピルエステル、オルトギ酸ブチルエステルなどのオルトギ酸低級(C<sub>1-4</sub>)アルキルエステル類が挙げられるが、中でもオルトギ酸メチルエステル、オルトギ酸エチルエステルなどのオルトギ酸(C<sub>1-2</sub>)アルキルエステルが好ましい。金属アジドとしてはナトリウムアジドなどのアルカリ金属アジドがあげられるが、中でもナトリウムアジドが特に好ましい。この反応は通常溶媒の存在下に行われる。該溶媒としては、たとえば酢酸、プロピオン酸などの有機酸類が好ましく、中でも酢酸が好ましい。反応温度は通常0~150℃、好ましくは20~100℃である。反応時間は通常10分~24時間、好ましくは1~10時間である。上記化合物(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)、(IIIe)およびその合成中間体である化合物(I)、(Ia)、(Ib)、※50

※(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)および(IIa)は反応混合物から自体公知の手段、たとえば抽出、濃縮、中和、ろ過、再結晶、クロマトグラフィーなどの手段を用いることによって単離、精製することができる。

【0024】化合物(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)および(IIIe)は塩としても単離することができ、その塩としてはたとえば無機酸(例、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、りん酸等)との塩、有機酸(例、酢酸、酒石酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸等)との塩などが挙げられる。化合物(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)および(IIIe)の塩は、それ自体公知の手段に従い、たとえば式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)または(IIIe)で表わされる化合物に無機酸あるいは有機酸を加えることによって製造することができる。化合物(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)および(IIIe)は水和物でも非水和物でもない。化合物(I)および(II)には前述のように少なくとも2個の立体異性体が存在し得るが、所望によりこれらの異性体を個別に製造することもできる。たとえば原料化合物(IV)の単一の異性体を用いて、上記の反応を行うことにより、本発明の化合物(I)および(II)の単一の異性体を得ることができる。また、生成物が二種以上の異性体の混合物の場合には、これを通常の方法、たとえば光学活性酸(例：カンファースルホン酸、酒石酸等)との塩を生成させる方法や、各種クロマトグラフィー、分別再結晶等の分離手段によって、それぞれ異性体に分離することもできる。

【0025】本発明の製造法によって製造される抗真菌剤として有用な化合物(III)および(IIIa)の特に好ましい例は、前述したようにR<sup>1</sup>がメチルであり、Arの結合した炭素およびR<sup>1</sup>が結合した炭素がともに(R)-配置である光学活性体である。このような光学活性体は、化合物(IV)においてR<sup>1</sup>がメチルで

あり、Arの結合した炭素が(R)-配置、R<sup>1</sup>が結合した炭素が(S)-配置である光学活性オキシラン誘導体から化学合成によって誘導される式(II)および(I)で表わされる化合物においてArが結合した炭素およびR<sup>1</sup>(メチル)が結合した炭素がともに(R)-配置である光学活性合成中間体を経由して合成することができる。本発明における原料化合物(IV)は自体公知の方法、たとえばケミカル アンド ファーマシューティカル ビュレタン(Chem. Pharm. Bull. 1.) 41巻、1035-1042頁、1993年および43巻、432-440頁、1995年に記載された方法またはそれに準じた方法によって合成することができる。本発明における他の原料化合物である化合物(VI)は自体公知の方法、たとえばケミカル アンド ファーマシューティカル ビュレタン(Chem. Pharm. Bull. 1.) 44巻、314-327頁、1996年およびWO9625410Aに記載された方法またはそれに準じた方法によって製造することができる。

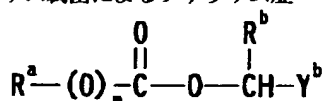
【0026】本発明の製造法により得られる化合物(III)、(IIIIa)および(IIIIc)は、低毒性で抗真菌作用を有しているため抗真菌剤として用いることができる。すなわち、化合物(III)、(IIIIa)、(IIIIc)は種々の真菌類例えばカンジダ属菌[例、カンジダ アルビカンズ、カンジダ ウティリス、カンジダ グラブラタ、カンジダ クルセイ、カンジダ トロピカリス、カンジダ バラアシロシス等]、トリコスポロン属菌[例、トリコスポロン アサヒ等]、ヒストプラズマ属菌[例、ヒストプラズマ カプスラツム等]、アスペルギルス属菌[例、アスペルギルス ニガー、アスペルギルス フミガータス、アスペルギルス フラバス等]、ペニシリウム属菌[例、ペニシリウム マルネッフェイ等]、クリプトコッカス属菌[例、クリプトコッカス ネオフォルマンズ等]、トリコフィトン属菌[例、トリコフィトン ルブルム、トリコフィトン メンタグロフィテス等]、ミクロスホルム属菌[例、ミクロスホルム ギアセウム、ミクロスホルム カニス等]、マラセチア属菌[例、マラセチア ファーファ等]、スポロトリックス属菌[例、スポロトリックス シェンキ等]、クラドスポリウム属菌[例、クラドスポリウム カリオニ等]、ホンセカエア属菌[例、ホンセカエア コンパクト、ホンセカエア ベドロソイ等]、フィアロホーラ属菌[例、フィアロホーラ ベルコサ等]、リノクラジエラ属菌[例、リノクラジエラ アクアスベルサ等]、エクソフィアラ属菌[例、エクソフィアラ ジェアンセルメイ等]、ワンギエラ属菌[例、ワンギエラ デルマティティデス等]、コクシジオイデス属菌[例、コクシジオイデス イミティス等]、エビデルモフィトン属菌[例、エビデルモフィトン フロコサム等]、バラコクシジオイデス属菌[例、バラコクシジオイデス ブラシリエンシス等]、プラス

トミセス属菌[例、プラストミセス デルマティティデス等]、フサリウム属菌[例、フサリウム ジメルム等]等による哺乳動物(ヒト、家畜、家禽等)の真菌感染症、中でも、AIDS患者、臓器移植患者、骨髄移植患者を含むヒト(イムノコンプロマイズド患者および非イムノコンプロマイズド患者)の真菌感染症[例、内臓真菌症(深在性真菌症):真菌血症、呼吸器真菌症(例、肺真菌症等)、消化器真菌症、尿路真菌症、真菌髄膜炎等;深在性皮膚真菌症:スポロトリコーシス、クロモミコーシス等;表在性皮膚真菌症:白癬(体部白癬、股部白癬、手白癬、足白癬、頭部白癬、ケルスス禿瘡、白癬性毛瘡等)、皮膚糸状菌による変色落屑、角質増殖等;カンジダ症(口腔カンジダ症、皮膚カンジダ症、カンジダ性毛瘡、慢性皮膚粘膜カンジダ症等);瘰癧;マラセチア毛包炎;爪真菌症;真菌性角膜炎;全身性真菌症;希少熱帯真菌症等]の予防、治療に用いることができる。

【0027】さらに詳しくは、化合物(III)、(IIIIa)、(IIIIc)は局所および/または全身的投与によって、例えば、カンジダ属菌による粘膜カンジダ症(口腔カンジダ症、食道カンジダ症、非侵襲性気管支カンジダ症、嚥口瘡、口角炎、膈カンジダ症、陰茎カンジダ症等)、皮膚カンジダ症(カンジダ性指間び爛症、カンジダ性間擦疹、肛門カンジダ症、湿疹状皮膚酵母菌症、カンジダ爪炎、カンジダ爪囲炎、カンジダ外聴道炎、カンジダ敗血症の皮膚病変、汎発性表在性カンジダ症、カンジダ肉芽腫、先天性皮膚カンジダ症、カンジダ、カンジダ性毛瘡、乳児寄生菌性紅斑等)、慢性粘膜皮膚カンジダ症、播種性カンジダ症および内臓カンジダ症[呼吸器カンジダ症(気管支カンジダ症、肺カンジダ症、肺炎等)、消化器カンジダ症、カンジダ敗血症、カンジダ血症、カンジダ心内膜炎、カンジダ性心筋炎、泌尿器カンジダ症、眼カンジダ症、中枢神経系カンジダ症、関節および骨カンジダ症、カンジダ腹膜炎、肝カンジダ症、子宮内カンジダ症等]等;トリコスポロン属菌によるトリコスポロン症;ヒストプラズマ属菌による急性肺ヒストプラズマ症、慢性肺ヒストプラズマ症および播種性ヒストプラズマ症等;ペニシリウム属菌によるペニシリウム症;アスペルギルス属菌による呼吸器アスペルギルス症[アレルギー性アスペルギルス症、気管支アスペルギルス症、アスペルギルス菌球症、肺アスペルギルス症(急性侵襲性アスペルギルス症、慢性壊死性肺アスペルギルス症)、アスペルギルス臓腑等]、播種性アスペルギルス症、中枢神経アスペルギルス症、アスペルギルス心内膜炎、アスペルギルス心筋炎、アスペルギルス心膜炎、アスペルギルス菌腫症、外耳道アスペルギルス症、アスペルギルス爪炎、アスペルギルス爪廓炎、アスペルギルス角膜炎、アスペルギルス眼内炎、皮膚アスペルギルス症および副鼻腔眼窩アスペルギルス症等;クリプトコッカス属菌による肺クリプトコッカス症、中枢

37

神経クリプトコッカス症、クリプトコッカス髄膜炎、皮膚および粘膜クリプトコッカス症、骨および関節クリプトコッカス症、リンパ節クリプトコッカス症、全身性クリプトコッカス症および造血器クリプトコッカス症等；トリコフィトン属菌、ミクロスボルム属菌、エビデルモフィトン属菌等による頭部白癬、黄癬、ケルスス禿瘡、白癬性毛瘡、斑状小水泡性白癬、輪状湿疹性白癬、渦状癬、汗疱状白癬、爪白癬、白癬疹および白癬性肉芽腫等；マラセチア属菌による癬風、マラセチア毛包炎、毛囊炎、間擦疹、指濕性皮膚炎、涙囊炎等；スポロトリックス属菌によるスポロトリコーシス等；クラドスポリウム属菌、ホンセカエア属菌、フィアロホーラ属菌、リノクラジエラ属菌等によるクロモ菌症（黒色分芽菌症等）；エクソフィアラ属菌、ワンギエラ属菌等によるクロモ菌症（黒色菌糸症等）；コクシジオイデス属菌によるコクシジオイデス症、パラコクシジオイデス属菌によるパラコクシジオイデス症；プラストミセス属菌によるプラストミセス症；フサルウム属菌によるフサルウム症\*



(式中、R<sup>a</sup>はそれぞれ置換されていてもよい炭化水素基または複素環基を、R<sup>b</sup>は水素原子または低級アルキル基を、mは0または1を、Y<sup>b</sup>はハロゲン原子を示す。 ※

\*等の予防、治療に用いることができ、さらにはアトピー性皮膚炎の予防、治療に用いることができる。さらに化合物(III)、(IIIa)および(IIIc)は2種以上を併用して抗真菌剤として用いることができ、また化合物(III)、(IIIa)および(IIIc)以外の抗真菌剤と併用することもできる。化合物(III)、(IIIa)および(IIIc)は、農業用抗真菌剤としても用いることができる。

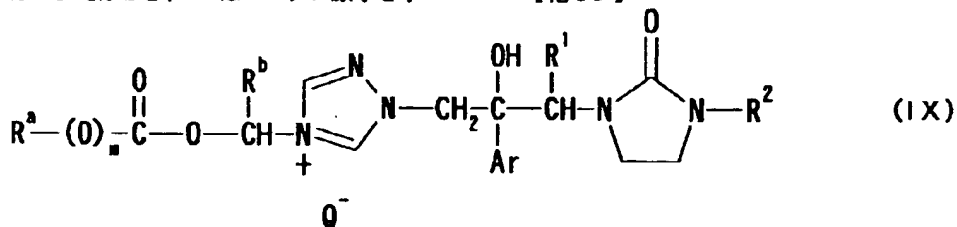
【0028】化合物(III)、(IIIA)および  
10 (IIIC)の医療用抗真菌剤としての実験的薬理効果、作用、投与対象、安全性、具体的対象疾患、投与量、投与経路、投与形態を含む使用法、および農業用抗真菌剤としての使用法は、前記特開平6-293740、特開平8-104676およびWO9625410A1(特開平9-183769号に相当)に記載されている。さらに本発明の製造法により得られる化合物(IIIA)および(IIIC)は式

【化48】

(VIII)

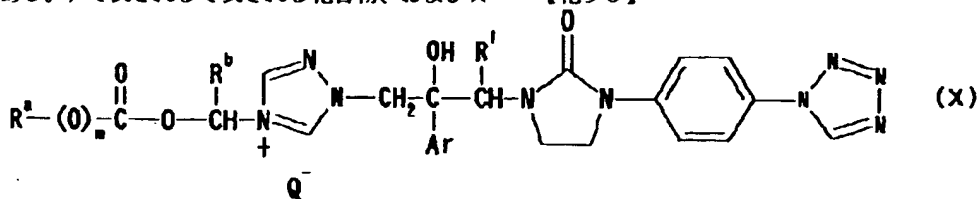
※す。)で表される化合物と反応させ、必要により陰イオン交換することにより、それぞれ式:

【化49】



(式中、Q<sup>-</sup>は陰イオンを示し、その他の記号は前記と同意義である。)で表される化合物、および★

★式：  
【化50】



(式中、各記号は前記と同意義である。)で表される化合物に導くことができる。

【0029】R<sup>d</sup>で示される「置換されていてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」としては、脂肪族炭化水素基、芳香族炭化水素基、芳香脂肪族炭化水素基が挙げられる。該脂肪族炭化水素基としては、たとえばアルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アルケニル基、アルキニル基があげられ、該アルキル基としては、例えばたとえばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブ ☆50

☆チル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、  
オクチル、ノニル、デシル、ドデシルなど直鎖もしくは  
分枝状の炭素数1~20のアルキル基が挙げられ、とり  
わけ炭素数1~6の低級アルキル基(例、メチル、エチ  
ル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブ  
チル、sec-ブチル、tert-ブチル)が好ましい。該シ  
クロアルキル基としては、たとえばシクロプロピル、シ  
クロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロ  
ヘプチル、シクロオクチル、アダマンチルなど炭素数3  
~10のシクロアルキル基が挙げられ、とりわけ炭素数

3~6のシクロアルキル基(例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル)が好ましい。該シクロアルキルアルキル基としては、たとえばシクロプロピルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチルなど炭素数4~12のものが挙げられ、とりわけ炭素数6~8のシクロアルキルアルキル基(例:シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル)が好ましい。該アルケニル基としては、たとえばビニル、プロペニル、ブテニルなど炭素数2~4のものが挙げられ、とりわけ炭素数2~3のアルケニル(例、ビニル、プロペニル)が好ましい。該アルキニル基としては、たとえばエチニル、プロピニル、ブチニルなど炭素数2~4のものが挙げられ、とりわけ炭素数2~3のアルキニル(例、エチニル、プロピニル)が好ましい。

【0030】該芳香族炭化水素基としては、フェニル、ナフチル、ビフェニル、アンスリル、インデニルなど炭素数6~14のものが挙げられ、とりわけ炭素数6~10のアリール基(例、フェニル、ナフチル)が好ましい。該芳香脂族炭化水素基としては、炭素数7~15のアラルキル基たとえばベンジル、フェネチル、フェニルプロピル、ナフチルメチル、インダニル、インダニルメチル、1,2,3,4-テトラヒドロナフチル、1,2,3,4-テトラヒドロナフチルメチル等が挙げられ、とりわけ炭素数7~11のアラルキル基(例:ベンジル、フェネチル、ナフチルメチル等)が好ましい。

【0031】R<sup>a</sup>で示される「置換されていてもよい複素環基」の「複素環基」は複素環に結合している水素原子を1個とりのぞいてできる基を表し、そのような複素環はたとえば、窒素原子(オキシド化されていてもよい)、酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を1~数個、好ましくは1~4個含む5~8員環またはその縮合環を示す。このような複素環基としては具体的には、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、テトラゾリル、フリル、チエニル、オキサゾリル、イソキサゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,2,5-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、ピロリジニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、インドリル、ピラニル、チオピラニル、ジオキシニル、ジオキソリル、キノリル、ピリド〔2,3-d〕ピリミジニル、1,5-, 1,6-, 1,7-, 1,8-, 2,6-または2,7-ナフチリジニル、チエノ〔2,3-d〕ピリジニル、ベンゾピラニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、ジオキソラニル、ジオキサニルなどが挙げられる。

【0032】R<sup>a</sup>で示される「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」に

おける該置換基としてはたとえば、複素環基、オキソ基、水酸基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>3-10</sub>シクロアルキルオキシ基、C<sub>6-10</sub>アリールオキシ基、C<sub>7-19</sub>アラルキルオキシ基、複素環オキシ基、メルカプト基、C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基(該硫黄原子がオキシド化されていてもよい)、C<sub>3-10</sub>シクロアルキルチオ基(該硫黄原子がオキシド化されていてもよい)、C<sub>6-10</sub>アリールチオ基(該硫黄原子がオキシド化されていてもよい)、C<sub>7-19</sub>アラルキルチオ基(該硫黄原子がオキシド化されていてもよい)、複素環チオ基、複素環スルフィニル基、複素環スルホニル基、アミノ基、モノC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、ジC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、トリC<sub>1-6</sub>アルキルアンモニオ基、C<sub>3-10</sub>シクロアルキルアミノ基、C<sub>6-10</sub>アリールアミノ基、C<sub>7-19</sub>アラルキルアミノ基、複素環アミノ基、環状アミノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、シアノ基、カルボキシ基、C<sub>1-10</sub>アルコキシカルボニル基、C<sub>6-10</sub>アリールオキシカルボニル基、C<sub>7-19</sub>アラルキルオキシカルボニル基、C<sub>6-10</sub>アリールカルボニル基、C<sub>1-6</sub>アルカノイル基、C<sub>3-5</sub>アルケノイル基、C<sub>6-10</sub>アリールカルボニルオキシ基、C<sub>2-6</sub>アルカノイルオキシ基、C<sub>3-5</sub>アルケノイルオキシ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいチオカルバモイル基、置換されていてもよいカルバモイルオキシ基、C<sub>1-6</sub>アルカノイルアミノ基、C<sub>6-10</sub>アリールカルボニルアミノ基、C<sub>1-10</sub>アルコキシカルボキサミド基、C<sub>6-10</sub>アリールオキシカルボキサミド基、C<sub>7-19</sub>アラルキルオキシカルボキサミド基、C<sub>1-10</sub>アルコキシカルボニルオキシ基、C<sub>6-10</sub>アリールオキシカルボニルオキシ基、C<sub>7-19</sub>アラルキルオキシカルボニルオキシ基、C<sub>3-10</sub>シクロアルキルオキシカルボニルオキシ基、置換されていてもよいウレイド基などが挙げられ、同一または異なって1ないし4個存在してもよい。「C<sub>1-6</sub>アルコキシ基」としてはたとえば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、tert-ブトキシ、n-ペンチルオキシ、n-ヘキシルオキシなどが、「C<sub>3-10</sub>シクロアルキルオキシ基」としてはたとえば、シクロプロピルオキシ、シクロヘキシルオキシなどが、「C<sub>6-10</sub>アリールオキシ基」としてはたとえば、フェノキシ、ナフチルオキシなどが、「C<sub>7-19</sub>アラルキルオキシ基」としてはたとえば、ベンジルオキシ、1-フェニルエチルオキシ、2-フェニルエチルオキシ、ベンズヒドリルオキシなどが、「C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基(該硫黄原子がオキシド化されていてもよい)」としてたとえば、メチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、n-ブチルチオ、メチルスルフィニル、メチルスルホニルなどが、「C<sub>3-10</sub>シクロアルキルチオ基(該硫黄原子がオキシド化されていてもよい)」としてたとえば、シクロプロピルチオ、シクロヘキシルチオ、シクロペンチルスルフィニル、シクロヘキシルスルホニルなどが、「C<sub>6-10</sub>アリールチオ

基（該硫黄原子がオキシド化されていてもよい）」としてはたとえば、フェニルチオ、ナフチルチオ、フェニルスルフィニル、フェニルスルホニルなどが、「C<sub>7-19</sub>アラルキルチオ基（該硫黄原子がオキシド化されていてもよい）」としてはたとえば、ベンジルチオ、フェニルエチルチオ、ベンズヒドリルチオ、ベンジルスルフィニル、ベンジルスルホニルなどが、「モノC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基」としてはたとえば、メチルアミノ、エチルアミノ、*n*-プロピルアミノ、*n*-ブチルアミノなどが、「ジC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基」としてはたとえば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、メチルエチルアミノ、ジ-（*n*-プロピル）アミノ、ジ-（*n*-ブチル）アミノなどが、「トリC<sub>1-6</sub>アルキルアンモニオ基」としてはたとえば、トリメチルアンモニオなどが、「C<sub>3-10</sub>シクロアルキルアミノ基」としてはたとえば、シクロプロピルアミノ、シクロペンチルアミノ、シクロヘキシルアミノなどが、「C<sub>6-10</sub>アリールアミノ基」としてはたとえば、アニリノ、*N*-メチルアニリノなどが、「C<sub>7-19</sub>アラルキルアミノ基」としてはたとえば、ベンジルアミノ、1-フェニルエチルアミノ、2-フェニルエチルアミノ、ベンズヒドリルアミノなどが、「環状アミノ基」としてはたとえば、1-ピロリジニル、ピペリジノ、1-ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノなどが、「ハロゲン原子」としてはたとえば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素などが、「C<sub>1-10</sub>アルコキシカルボニル基」としてはたとえば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*n*-プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、*n*-ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニル、シクロペンチルオキシカルボニル、シクロヘキシルオキシカルボニル、ノルボルニルオキシカルボニルなどが、「C<sub>6-10</sub>アリールオキシカルボニル基」としてはたとえば、フェノキシカルボニル、ナフチルオキシカルボニルなどが、「C<sub>7-19</sub>アラルキルオキシカルボニル基」としてはたとえば、ベンジルオキシカルボニル、ベンズヒドリルオキシカルボニルなどが、「C<sub>6-10</sub>アリールカルボニル基」としてはたとえば、ベンゾイル、ナフトイル、フェニルアセチルなどが、「C<sub>1-6</sub>アルカノイル基」としてはたとえば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリル、ヒバロイルなどが、「C<sub>3-5</sub>アルケノイル基」としてはたとえば、アクリロイル、クロトノイルなどが、「C<sub>6-10</sub>アリールカルボニルオキシ基」としてはたとえば、ベンゾイルオキシ、ナフトイルオキシ、フェニルアセトキシなどが、「C<sub>2-6</sub>アルカノイルオキシ基」としてはたとえば、アセトキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、バレリルオキシ、ヒバロイルオキシなどが、「C<sub>3-5</sub>アルケノイルオキシ基」としてはたとえば、アクリロイルオキシ、クロトノイルオキシなどが、「置換されていてもよいカルバモイル基」としてはたとえば、C<sub>1-4</sub>アルキル基（例、メチル、エチ

ル等）、フェニル基、C<sub>1-7</sub>アシル基（例、アセチル、プロピオニル、ベンゾイル等）、C<sub>1-4</sub>アルコキシフェニル基（例、メトキシフェニル等）などから選ばれた1または2個の置換基で置換されていてもよいカルバモイル基、および環状アミノカルボニル基などが用いられ、具体的にはたとえば、カルバモイル、*N*-メチルカルバモイル、*N*-エチルカルバモイル、*N,N*-ジメチルカルバモイル、*N,N*-ジエチルカルバモイル、*N*-フェニルカルバモイル、*N*-アセチルカルバモイル、*N*-ベンゾイルカルバモイル、*N*-（*p*-メトキシフェニル）カルバモイル、1-ピロリジニルカルボニル、ピペリジノカルボニル、1-ピペラジニルカルボニル、モルホリノカルボニルなどが、「置換されていてもよいチオカルバモイル基」としてはたとえば、C<sub>1-4</sub>アルキル基（例、メチル、エチル等）、フェニル基などから選ばれた1または2個の置換基で置換されていてもよいチオカルバモイル基が用いられ、たとえば、チオカルバモイル、*N*-メチルチオカルバモイル、*N*-フェニルチオカルバモイルなどが、「置換されていてもよいカルバモイルオキシ基」はたとえば、C<sub>1-4</sub>アルキル基（例、メチル、エチル等）、フェニル基などから選ばれた1または2個の置換基で置換されていてもよいカルバモイルオキシ基が用いられ、具体的にはたとえば、カルバモイルオキシ、*N*-メチルカルバモイルオキシ、*N,N*-ジメチルカルバモイルオキシ、*N*-エチルカルバモイルオキシ、*N*-フェニルカルバモイルオキシなどが、「C<sub>1-6</sub>アルカノイルアミノ基」としてはたとえば、アセトアミド、プロピオンアミド、ブチロアミド、バレロアミド、ヒバロアミドなどが、「C<sub>6-10</sub>アリールカルボニルアミノ基」としてはたとえば、ベンズアミド、ナフトアミド、フタルイミドなどが、「C<sub>1-10</sub>アルコキシカルボキサミド基」としてはたとえば、メトキシカルボキサミド（CH<sub>3</sub>OCONH-）、エトキシカルボキサミド、*t*-*tert*-ブトキシカルボキサミドなどが、「C<sub>6-10</sub>アリールオキシカルボキサミド基」としてはたとえば、フェノキシカルボキサミド（C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>OCONH-）などが、「C<sub>7-19</sub>アラルキルオキシカルボキサミド基」としてはたとえば、ベンジルオキシカルボキサミド（C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>OCONH-）、ベンズヒドリルオキシカルボキサミドなどが、「C<sub>1-10</sub>アルコキシカルボニルオキシ基」としてはたとえば、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、*n*-プロポキシカルボニルオキシ、イソプロポキシカルボニルオキシ、*n*-ブトキシカルボニルオキシ、*tert*-ブトキシカルボニルオキシ、*n*-ペンチルオキシカルボニルオキシ、*n*-ヘキシルオキシカルボニルオキシなどが、「C<sub>6-10</sub>アリールオキシカルボニルオキシ基」としてはたとえば、フェノキシカルボニルオキシ、ナフチルオキシカルボニルオキシなどが、「C<sub>7-19</sub>アラルキルオキシカルボニルオキシ基」としてはたとえば、ベンジルオキシカルボニルオキシ



シ、1-フェニルエチルオキシカルボニルオキシ、2-フェニルエチルオキシカルボニルオキシ、ベンズヒドリルオキシカルボニルオキシなどが、「C<sub>3-10</sub>シクロアルキルオキシカルボニルオキシ基」としてはたとえば、シクロプロピルオキシカルボニルオキシ、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシなどが、「置換されていてもよいウレイド基」としてはたとえば、C<sub>1-4</sub>アルキル基（例、メチル、エチル等）、フェニル基などから選ばれた1ないし3個の置換基で置換されていてもよいウレイド基が用いられ、たとえばウレイド、1-メチルウレイド、3-メチルウレイド、3,3-ジメチルウレイド、1,3-ジメチルウレイド、3-フェニルウレイドなどがあげられる。

【0033】R<sup>a</sup>で示される「置換されていてもよい複素環基」の置換基としては、上記したものに加えてたとえばC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル基、C<sub>4-7</sub>シクロアルキルアルキル基、C<sub>2-3</sub>アルケニル基、C<sub>2-3</sub>アルキニル基、C<sub>6-10</sub>アリール基、C<sub>7-11</sub>アラルキル基などが用いられ、「C<sub>1-6</sub>アルキル基」としてはたとえば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなどが、「C<sub>3-6</sub>シクロアルキル基」としてはたとえば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどが、「C<sub>4-7</sub>シクロアルキルアルキル基」としては、たとえばシクロプロピルメチル、シクロペンチルメチルなどが、「C<sub>2-3</sub>アルケニル基」としては、たとえばビニル、プロペニルなどが、「C<sub>2-3</sub>アルキニル基」としては、たとえばエチニル、プロピニルなどが、「C<sub>6-10</sub>アリール基」としてはフェニル、ナフチルなどが、「C<sub>7-11</sub>アラルキル基」としてはたとえばベンジル、フェネチル、ナフチルメチルなどがあげられる。R<sup>a</sup>で示される「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」におけるこれらの置換基は1個に限定されず、同一または異なって複数個（2〜4個）あってもよい。

【0034】「炭化水素基」および「複素環基」の置換基における複素環基、複素環オキシ基、複素環チオ基、複素環スルフィニル基、複素環スルホニル基および複素環アミノ基における複素環基は複素環に結合している水素原子を1個とりのぞいてできる基を表し、そのような複素環は、たとえば窒素原子（オキシド化されていてもよい）、酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を1〜数個、好ましくは1〜4個含む5〜8員環またはその縮合環を示す。このような複素環基としては、たとえばピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、テトラゾリル、フリル、チエニル、オキサゾリル、イソキサゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、1,2,3-チアジ

アゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,2,5-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、ピロリジニル、ヒリジニル、ヒリダジニル、ヒリミジニル、ヒラジニル、ヒペリジニル、ヒペラジニル、インドリル、ピラニル、チオピラニル、ジオキシニル、ジオキソリル、キノリル、ピリド〔2,3-d〕ピリミジニル、1,5-, 1,6-, 1,7-, 1,8-, 2,6-または2,7-ナフチリジニル、チエノ〔2,3-d〕ピリジニル、ベンゾピラニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、ジオキソラニル、ジオキサニルなどが挙げられ、これら複素環基はC<sub>1-4</sub>アルキル基（例、メチル、エチルなど）、水酸基、オキソ基、C<sub>1-4</sub>アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシなど）などから選ばれた1〜3個の置換基によって置換されていてもよい。

【0035】R<sup>a</sup>で示されるそれぞれ置換されていてもよい炭化水素基または複素環基において、「置換されていてもよい炭化水素基」としては、水酸基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>7-19</sub>アラルキルオキシ基、C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル、C<sub>1-6</sub>アルカノイルアミノ基、C<sub>1-10</sub>アルコキシカルボニル基、C<sub>7-19</sub>アラルキルオキシカルボニル基、置換されていてもよいカルバモイル基、C<sub>1-10</sub>アルコキシカルボキサミド、C<sub>7-10</sub>アラルキルオキシカルボキサミド、複素環基（置換されていてもよい）などから選ばれた1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基（C<sub>1-6</sub>アルキル基としては、たとえばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチルなど）が好ましく、それらの具体例としてはメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、メトキシメチル、エトキシメチル、1-メトキシエチル、2-メトキシエチル、1-エトキシエチル、2-エトキシエチル、2-ベンジルオキシエチル、3-ベンジルオキシプロピル、1,3-ジベンジルオキシ-2-プロピル、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、2,3-ジヒドロキシプロピル、1,3-ジヒドロキシ-2-プロピル、メチルチオメチル、メチルスルホニルエチル、アセトアミドメチル、1-アセトアミドエチル、2-アセトアミドエチル、メトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、tert-ブトキシカルボニルメチル、1-エトキシカルボニルエチル、2-エトキシカルボニルエチル、1-メトキシカルボニル-1-メチルエチル、1-エトキシカルボニル-1-メチルエチル、1-tert-ブトキシカルボニル-1-メチルエチル、1-ベンジルオキシカルボニルエチル、1-ベンジルオキシカルボニル-1-メチルエチル、カルバモイルメチル、N,N-ジメチルカルバモイルメチル、メトキシカルボキサミドメチル、エトキシカルボキサミドメチル、tert-ブトキシカルボキサミドメチル、ベンジルオキシカルボキサミド

メチル、2-エトキシカルボキサミドエチル、2-フリルメチル、2-テトラヒドロフリルメチル、1,3-ジオキサラン-2-イルメチル、1,3-ジオキサラン-4-イルメチル、2-オキソ-1,3-ジオキサラン-4-イルメチル、2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イルメチル、1,3-ジオキサラン-5-イルメチル、1-エトキシカルボニル-1-(2,3,4-トリヒドロキシフェニル)メチル、1-アセトアミド-2-エトキシカルボニル、1-アセトアミド-3-エトキシカルボニルプロピル、2-アセトアミド-2-エトキシカルボニルエチル、3-アセトアミド-3-エトキシカルボニルプロピル、1-アセトアミド-2-カルバモイルエチル、1-アセトアミド-3-カルバモイルプロピルなどが挙げられる。前記1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基のうち最も好ましいものはメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチルなどの直鎖状及び分枝状のC<sub>1-4</sub>アルキル基および2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、2,3-ジヒドロキシプロピル、1,3-ジヒドロキシ-2-プロピル、2-メトキシエチル、2-エトキシエチル、3-ベンジルオキシプロピル、エトキシカルボニルメチル、1-エトキシカルボニルエチル、1-ベンジルオキシカルボニルエチル、2-フリルメチル、2-テトラヒドロフリルメチル、1,3-ジオキサラン-4-イルメチル、2-オキソ-1,3-ジオキサラン-4-イルメチル、2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イルメチルなどの水酸基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>1-10</sub>アルコキシカルボニル基、複素環基(置換されていてもよい)で置換された直鎖状又は分枝状のC<sub>1-4</sub>アルキル基である。

【0036】R<sup>a</sup>で示されるそれぞれ置換されていてもよい炭化水素基または複素環基において、「置換されていてもよい複素環基」としては、オキソ基、水酸基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基などから選ばれた1~3個の置換基で置換された複素環基が好ましく、その具体例としてはフリル、チエニル、ピラニル、チオピラニル、ジオキシニル、ジオキソリル、ベンゾピラニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、ジオキサニル、ジオキサニル、メチルフリル、ヒドロキシフリル、メチルチエニル、メトキシフリル、2-オキソ-1,3-ジオキソリル、2,2-ジメチル-1,3-ジオキソリル、2-オキソ-1,3-ジオキサニル、2,2-ジメチル-1,3-ジオキサニル、2-オキソ-1,3-ジオキサニル、2,2-ジメチル-1,3-ジオキサニルなどがあげられ、中でもフリル、チエニル、ジオキサニル、2-オキソ-1,3-ジオキサニル、2,2-ジメチル-1,3-ジオキサニルが特に好ましい。

【0037】R<sup>b</sup>で示される低級アルキル基としては、例えば炭素数1~4の低級アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、

sec-ブチル、tert-ブチル等)が挙げられ、とりわけメチルが好ましい。R<sup>b</sup>としては水素原子、メチルであることが特に好ましい。mは0または1を示すが、0であるのが好ましい。Y<sup>b</sup>で表されるハロゲン原子としては、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が好ましい。Q<sup>-</sup>で示される陰イオンは有機酸あるいは無機酸からプロトン1個を除いたものであり、該有機酸の例としては、例えば酢酸、プロピオン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸等が挙げられ、無機酸の例としては、塩酸、硫酸、りん酸、フッ化水素酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、水等が挙げられる。Q<sup>-</sup>としては無機酸からプロトン1個を除いた陰イオンが好ましく、中でも塩酸、フッ化水素酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸等のハロゲン化水素酸からプロトン1個を除いた陰イオンが好ましく、特に塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸からプロトン1個を除いた陰イオンが好ましい。Q<sup>-</sup>は陰電荷を有する基として定義することもでき、その好ましい例としては、例えばCl<sup>-</sup>、F<sup>-</sup>、Br<sup>-</sup>、I<sup>-</sup>、HSO<sub>3</sub><sup>-</sup>、HSO<sub>4</sub><sup>-</sup>、H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup>、OH<sup>-</sup>等が挙げられ、中でもCl<sup>-</sup>、F<sup>-</sup>、Br<sup>-</sup>、I<sup>-</sup>が好ましく、特にCl<sup>-</sup>、Br<sup>-</sup>、I<sup>-</sup>が好ましい。化合物(IX)および(X)は水に対する溶解性が向上し、しかも生体内で酵素的および/または非酵素的に加水分解されて、それぞれ化合物(IIIa)および(IIIc)に変換されることから、化合物(IIIa)および(IIIc)と同様に抗真菌剤として使用することができる。その使用対象および使用方法については化合物(IIIa)および(IIIc)について上述したものと同様である。

#### 【0038】

【発明の実施の形態】以下、参考例および実施例を記載し、本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。<sup>1</sup>H-NMRスペクトルは、内部基準としてテトラメチルシランを用いてバリアンジェミニ200(200MHz)型スペクトルメーターで測定し、全δ値をppmで示した。混合溶媒において( )内に示した数値は、各溶媒の容量混合比である。％は、特記しない限り重量パーセントを意味する。また、シリカゲルクロマトグラフィーにおける溶媒の比は、混合する溶媒の容量比を示す。実施例中の記号は次のような意味を有する。

s: シングレット、d: ダブルレット、t: トリアレット、q: クワルテット、dd: ダブルダブルレット、tt: トリアルトリアレット、m: マルチレット、br: 幅広い、J: カップリング定数

#### 【実施例】参考例1

4-フルオロニトロベンゼン(50.4g)、1H-テトラゾール(25g)、炭酸カリウム(50g)およびN,N-ジメチルホルムアミド(350ml)の混液を70~75℃で10時間攪拌した。反応液を冷却し、水

47

(2500ml)に加えた。析出した結晶を濾取し、水(500ml)で洗浄した。上記で得られた1-(4-ニトロフェニル)-1H-テトラゾールと2-(4-ニトロフェニル)-2H-テトラゾールの黄色結晶混合物をメタノール(280ml)とテトラヒドロフラン(420ml)の混液に溶解し、塩化第二鉄(0.33g)、活性炭(3.3g)を加えた。得られた混液にヒドラジーン水和物(27g)を還流下で10分間かけて滴下した。滴下終了後、10時間還流下で攪拌した。反応液を冷却後、活性炭を濾別し、活性炭部分をメタノール(200ml)で洗浄した。濾液と洗液とを合わせて減圧留去し、得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液:テトラヒドロフラン/ヘキサン=2/3→テトラヒドロフラン/ヘキサン/酢酸エチル=1/1/1)に付して精製した。第1溶出液を減圧濃縮後、残留物をヘキサンから結晶化すると、2-(4-アミノフェニル)-2H-テトラゾール(14.48g)が淡黄色粉末品として得られた。本品を酢酸エチルとジイソプロピルエーテルの混液から再結晶した。

融点 124-125℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 5.76 (2H, s), 6.76 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.74 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 9.08 (1H, s)

元素分析値:  $\text{C}_7\text{H}_7\text{N}_5$ として

計算値(%): C, 52.17; H, 4.38; N, 43.45

実測値(%): C, 52.01; H, 4.44; N, 43.41

さらに第2溶出分を減圧濃縮後、残留物をジイソプロピルエーテルから結晶化すると、1-(4-アミノフェニル)-1H-テトラゾール(25.29g)が淡黄色粉末品として得られた。本品を酢酸エチルとジイソプロピルエーテルの混液から再結晶した。

融点 142-143℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 5.65 (2H, s), 6.73 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.48 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 9.83 (1H, s)

元素分析値:  $\text{C}_7\text{H}_7\text{N}_5$ として

計算値(%): C, 52.17; H, 4.38; N, 43.45

実測値(%): C, 51.88; H, 4.38; N, 43.62

【0039】参考例2

1-(4-アミノフェニル)-1H-テトラゾール(15.29g)とピリジン(9g)をテトラヒドロフラン(200ml)と酢酸エチル(100ml)の混液に溶解した。本溶液に氷冷下で攪拌しながらクロロ炭酸 フェニルエステル(17.6g)を滴下した。滴下終了後、反応液を室温で1時間攪拌した。反応液に水(100ml)と飽和食塩水(100ml)を加え分液した。有機層を水

48

(100ml $\times$ 2)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。残留物にジイソプロピルエーテル(500ml)を加えて結晶を濾取した。得られた結晶をジイソプロピルエーテル(150ml)で洗浄後、乾燥すると、4-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニルカルバミド酸 フェニルエステル(24.15g)が無色リン片状品として得られた。本品を酢酸エチルから再結晶した。

融点 186-189℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 7.25-7.34 (3H, m), 7.42-7.50 (2H, m), 7.77 (2H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 7.89 (2H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 10.0 (1H, s), 10.6 (1H, s)

元素分析値:  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_2$ として

計算値(%): C, 59.78; H, 3.94; N, 24.90

実測値(%): C, 59.56; H, 3.99; N, 24.89

20 【0040】参考例3

p-ニトロアニリン(14.75g)をメタノール(400ml)に溶解し、-3~-4℃で2,2-ジクロロアセトアルデヒド p-トルエンスルホニルヒドラゾン(10.00g)を加え、1時間攪拌した。さらに室温で終夜攪拌を続けた後、反応液を減圧下で約170mlまで濃縮し、氷冷下に30分間放置した。析出結晶を濾取しジイソプロピルエーテルで洗浄した後、減圧下に乾燥すると1-(4-ニトロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール(4.04g)が淡黄色結晶として得られた。母液を濃縮し、残留物を酢酸エチル(200ml)とテトラヒドロフラン(200ml)の混液に溶解し、1N塩酸(150ml)、1N水酸化ナトリウム水溶液(150ml)、水(150ml)及び飽和食塩水(150ml)で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。残留物をジエチルエーテルから結晶化させると、上記化合物がさらに0.47g得られた。

合計収量及び収率: 4.51g, 67%

本品をジクロロメタンとジイソプロピルエーテルの混液から再結晶した。

40

融点 205-206℃

【0041】参考例4

氷冷した40%グリオキサール水溶液(23.4ml)、酢酸(1ml)及びメタノール(300ml)の混合物にp-ニトロアニリン(22.25g)を加え、1時間攪拌した。p-トルエンスルホニルヒドラジン(10.00g)を加えた後、0℃で2時間、さらに室温で終夜攪拌を続けた。減圧下で溶媒を濃縮し、残留物を酢酸エチル(500ml)を加え、加熱還流下に抽出した。抽出液を0.5N水酸化ナトリウム水溶液(250ml)、水(2

50

00ml)及び飽和食塩水(200ml)で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を約100mlまで濃縮し、室温で終夜放置した後、析出結晶を濾取すると1-(4-ニトロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール(5.31g)が淡黄色結晶として得られた。母液を濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:酢酸エチル/ヘキサン=1/2→1/1)に付して精製した後、酢酸エチルから結晶化させると、上記化合物がさらに2.17g得られた。

合計収量及び収率:7.48g, 73%

#### 【0042】参考例5

1-(4-ニトロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール(33.33g), 10%パラジウム-炭素(50%含水, 4.00g), エタノール(200ml)及びテトラヒドロフラン(200ml)の混合物を水素雰囲気下50℃で6時間撹拌した。反応液を冷却後、触媒を濾去し、減圧下で溶媒を留去した。残留物をジイソプロピルエーテルから結晶化させると、1-(4-アミノフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール(26.45g, 94%)が淡黄色結晶として得られた。本品を酢酸エチルから再結晶した。

融点 121-122℃

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.93 (2H, bs), 6.77 (2H, dt, J=9Hz, 2.2Hz), 7.48 (2H, dt, J=9Hz, 2Hz), 7.81 (1H, s), 7.87 (1H, s)

元素分析値: C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>として

計算値(%): C, 59.99; H, 5.03; N, 34.98

実測値(%): C, 60.02; H, 5.08; N, 34.66

#### 【0043】参考例6

1-(4-ニトロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール(26.45g), ピリジン(14.40g)及びアセトン(550ml)の混合物に撹拌しながらクロロ炭酸フェニルエステル(28.50g)を氷冷下15分間で滴下した。滴下終了後、反応液を室温で1時間撹拌した。減圧下で溶媒を留去し、残留物を酢酸エチル(400ml), テトラヒドロフラン(200ml)と水(300ml)を加えて分液し、有機層を水(200ml)及び飽和食塩水(200ml)で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、残留物をジイソプロピルエーテルから結晶化させると、4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニルカルバミド酸フェニルエステル(39.68g)が無色粉末として得られた。

収率 85%

本品を酢酸エチルから再結晶した。

<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 7.24-7.49

(5H, m), 7.72 (2H, d, J=9Hz), 7. 50

88 (2H, d, J=9Hz), 7.96 (1H, s), 8.76 (1H, s), 10.53 (1H, br)

元素分析値: C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>として

計算値(%): C, 64.28; H, 4.31; N, 19.98

実測値(%): C, 64.38; H, 4.32; N, 20.02

#### 【0044】参考例7

4-フルオロニトロベンゼン(70.6g)をN,N-ジメチルホルムアミド(490ml)に溶解し、1H-テトラゾール(35g)と炭酸カリウム(70g)を加えて、75℃で9.5時間撹拌した。冷後、反応液を氷水(3000ml)に加え、析出した固体を濾取し、水(500ml×3)で洗浄すると、1-(4-ニトロフェニル)-1H-テトラゾールと2-(4-ニトロフェニル)-2H-テトラゾールの混合物が白色粉末として得られた。本品を乾燥することなく、テトラヒドロフラン(500ml)とメタノール(100ml)の混液に加えた。得られた混合物に活性炭(粉末, 12g)と無水塩化第二鉄(FeCl<sub>3</sub>, 1.2g)を加え、75℃に加熱した。本混液にヒドラジン・一水和物(70ml)を2時間かけて滴下した。滴下終了後、6時間75℃で撹拌した後、反応液を冷却し、濾過した。活性炭部分を酢酸エチル(100ml×2)で洗浄した。濾液と洗液を合わせ飽和食塩水(100ml, 50ml×2)で洗浄すると、1-(4-アミノフェニル)-1H-テトラゾールと2-(4-アミノフェニル)-2H-テトラゾールを含む溶液が得られた。本溶液に水(200ml)と重曹(42g)を加え、室温で撹拌しながらクロロ炭酸フェニルエステル(50ml)を30分間かけて滴下した。滴下終了後、反応液を15分間撹拌し、有機層を分離した。有機層を飽和食塩水(100ml×2)で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、全量が約200gとなるまで減圧濃縮した。得られた濃縮液に酢酸エチル(100ml)とジイソプロピルエーテル(100ml)を加えて放置した。析出した結晶を濾取し、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル(1:1, 100ml, 50ml)で洗浄した。得られた結晶にテトラヒドロフラン(400ml)を加え、加熱し溶解させた。本溶液を全量200gまで減圧濃縮し、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル(1:1, 200ml)を加えて放置した。析出した結晶を濾取し、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル(1:1, 100ml, 50ml)で洗浄した。本再結晶操作をさらに2回繰り返すと、4-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニルカルバミド酸フェニルエステル(39g)が無色結晶として得られた。本品は参考例2で得た化合物と物理化学的性質が一致した。

#### 【0045】参考例8

p-ニトロアニリン(138g)を Chemistry of Heterocyclic Compounds 21巻, 1257頁, 1985年

51

に記載された方法に準じて、1-(4-ニトロフェニル)-1H-テトラゾールに導いた。本品を精製することなくテトラヒドロフラン(2800ml)に60℃に加温して溶解し、無水塩化第二鉄1.8gと活性炭(粉末, 19g)を加えた。得られた混合物を穏やかに還流させ、攪拌しながら、ヒドラジン・水和物(180g)を30分間で滴下した。滴下終了後、2.5時間還流下に攪拌した。冷後、不溶物をろ過して除き、酢酸エチル(1400ml)で洗浄した。母液と洗液を合わせて、飽和食塩水(1500ml×2)で洗浄すると1-(4-アミノフェニル)-1H-テトラゾールを含む溶液が得られた。本溶液にピリジン(95g)を加え、攪拌しながら、氷冷下、クロロ炭酸フェニルエステル(188g)を15分間で滴下した。滴下終了後、室温で1時間攪拌し、飽和食塩水(1500ml)を加えた。有機層を分液し、水(1500ml×2)で洗浄した後、減圧下で溶媒を留去した。残留物にジイソプロピルエーテル(2000ml)を加えて攪拌し、析出した結晶を濾取すると、4-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニルカルバミド酸 フェニルエステル(230.9g)が得られた。本品は参考例2で得た化合物と物理化学的性質が一致した。

## 【0046】参考例9

p-ニトロアニリン(10g)のN,N-ジメチルホルムアミド(50ml)溶液にベンジルプロミド(49.5g)と炭酸カリウム(22g)を加え、160℃で32時間加熱攪拌した。反応液を室温に冷却後、氷水(200ml)に注ぎ込み、酢酸エチル(300ml)で抽出した。有機層を水(300ml×3)、飽和食塩水(300ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残留物にヘキサン(100ml)とジイソプロピルエーテル(100ml)を加え、生じた結晶を濾取した。結晶をジイソプロピルエーテル(50ml)で洗浄した後、減圧乾燥するとN,N-ジベンジル-p-ニトロアニリン(19g)が黄色結晶として得られた。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 4.76 (4H, s), 6.70 (2H, d, J=9.2Hz), 7.81-7.41 (10H, m), 8.07 (2H, d, J=9.2Hz)。

## 【0047】参考例10

N,N-ジベンジル-p-ニトロアニリン(18g)のメタノール(120ml)溶液に活性炭(2.2g)と塩化第二鉄(0.55g)を加え30分間加熱還流した。反応液にヒドラジン・水和物(27.4ml)を還流下、1時間かけて滴下した後、24時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、活性炭(2.2g)と塩化第二鉄(0.55g)を加え、再び10分間還流した。ヒドラジン・水和物(27.4ml)を還流下、1時間かけて滴下した後、さらに24時間加熱還流した。冷後、活性炭を濾去

52

し、減圧下溶媒を留去した。残留物を酢酸エチル(130ml)に溶解し、水(100ml×3)、飽和食塩水(100ml)で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮して得た残留物にヘキサン-ジイソプロピルエーテル(3:1, 24ml)を加え、結晶化させた。生じた結晶を濾取し減圧乾燥するとN,N-ジベンジル-p-フェニレンジアミン(15g)が紫色結晶として得られた。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3.29 (2H, br s), 4.51 (4H, s), 6.57 (2H, d, J=8.4Hz), 6.64 (2H, d, J=8.4Hz), 7.18-7.34 (10H, m)。

## 【0048】参考例11

N,N-ジベンジル-p-フェニレンジアミン(15g)、オルトギ酸エチル(25.5ml)及びアジ化ナトリウム(4g)の混液に酢酸(40ml)を室温で10分間かけて滴下した。窒素気流下、室温で5分間攪拌した後、90℃で4時間加熱攪拌した。室温まで冷却後、反応液に水(50ml)と6N塩酸水溶液(18ml)を加え、さらに亜硝酸ナトリウム(2g)の水(8.4ml)溶液を加えた。氷冷下10分間攪拌した後、生じた粉末を濾取し、水(120ml)、ジイソプロピルエーテル(30ml)で洗浄し、減圧乾燥した。得られた茶色粉末をエタノール(350ml)-メタノール(10ml)-THF(1ml)の混液から再結晶すると1-[4-(N,N-ジベンジルアミノ)フェニル]-1H-テトラゾール(12.4g)が茶色りん片状晶として得られた。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 4.74 (4H, s), 6.82 (2H, d, J=9.2Hz), 7.23-7.43 (12H, m), 8.80 (1H, s)。

## 【0049】参考例12

1-[4-(N,N-ジベンジルアミノ)フェニル]-1H-テトラゾール(30mg)のメタノール(1ml)溶液に10%パラジウム炭素(50mg)と6N塩酸水溶液(0.015ml)を加え、水素雰囲気下、室温で5時間攪拌した。反応液を濾過し、得られた母液に水(1ml)を加え、氷冷下1N水酸化ナトリウム水溶液(0.11ml)を滴下した。酢酸エチル(10ml)で抽出し、得られた有機層を飽和食塩水(20ml×3)で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮すると、1-(4-アミノフェニル)-1H-テトラゾール(11mg)が茶色粉末として得られた。本品は参考例1で得た1-(4-アミノフェニル)-1H-テトラゾールと物理化学的性質が一致した。

## 【0050】参考例13

1-[4-(N,N-ジベンジルアミノ)フェニル]-1H-テトラゾール(2g)のメタノール-THF(2:1, 30ml)溶液に10%パラジウム炭素(0.5g)と6N塩酸水溶液(1ml)を加え、水素雰囲気下、室温で25分間攪拌した。反応液を濾過し、母液を減圧濃縮した。

H, dd,  $J=6.4\text{Hz}$ ,  $4.6\text{Hz}$ ),  $4.75$  (1H, d,  $J=14\text{Hz}$ ),  $4.88$  (1H, s),  $4.89$  (1H, d,  $J=14\text{Hz}$ ),  $6.69-6.80$  (2H, m),  $7.33-7.45$  (1H, m),  $7.76$  (1H, s),  $7.93$  (1H, s)

#### 【0054】実施例2

(2R, 3S)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-2-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチルオキシラン (10.0g) をエタノール (100ml) に溶解し、これにチタンテトライソプロポキシド (17.0g)、次いで2,2-ジエトキシエチルアミン (106g) を加え、アルゴン雰囲気下、40時間加熱還流した。反応液を冷却後、溶媒及び2,2-ジエトキシエチルアミンを減圧下に留去した。残留物を酢酸エチル (200ml) に溶解し、これにかき混ぜながら1N-水酸化ナトリウム溶液 (65ml) と飽和食塩水 (65ml) から成る混液を加え、室温で1時間攪拌した。生じた難溶物を分別し、酢酸エチル (50ml) で洗浄した。母液と洗液を合わせた後、分液し、酢酸エチル層を1N-塩酸 (150ml) で抽出した。塩酸層を氷冷下に1N-水酸化ナトリウム溶液 (150ml) で中和した後、酢酸エチル (300ml) で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水 (100ml) で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー [シリカゲル500g、溶出液 (アセトン:ヘキサン=1:2)] に付して精製すると、(2R, 3R)-3-(2,2-ジエトキシエチル)アミノ-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール (12.4g) が淡黄色油状物として得られた。

収率 81%

#### 【0055】実施例3

(2R, 3S)-2-(2-フルオロフェニル)-3-メチル-2-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチルオキシラン (10.0g) を1-プロパノール (100ml) に溶解し、これにチタンテトライソプロポキシド (183g)、次いで2,2-ジエトキシエチルアミン (114g) を加え、窒素気流下、24時間加熱還流した。反応液を冷却後、溶媒及び2,2-ジエトキシエチルアミンを減圧下に留去した。残留物を酢酸エチル (200ml) に溶解し、これにかき混ぜながら1N-水酸化ナトリウム溶液 (65ml) と飽和食塩水 (65ml) から成る混液を加え、室温で1時間攪拌した。生じた難溶物を分別し、酢酸エチル (100ml) で洗浄した。母液と洗液を合わせた後、分液し、酢酸エチル層を1N-塩酸 (200ml, 100ml) で抽出した。塩酸層を合わせて氷冷下に2N-水酸化ナトリウム溶液 (150ml) で中和した後、酢酸エチル (200ml, 100ml) で抽出した。酢酸エチル層を合わせて1N-水酸化

ナトリウム溶液 (100ml)、飽和食塩水 (100ml) で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去すると、(2R, 3R)-3-(2,2-ジエトキシエチル)アミノ-2-(2-フルオロフェニル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール (13.6g) が黄色油状物として得られた。

収率 87%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :  $0.92$  (3H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ),  $1.0-1.2$  (1H, br),  $1.23$  (6H, t,  $J=7\text{Hz}$ ),  $2.67$  (1H, dd,  $J=12\text{Hz}$ ,  $4.6\text{Hz}$ ),  $2.95$  (1H, dd,  $J=12\text{Hz}$ ,  $6.4\text{Hz}$ ),  $3.14$  (1H, q,  $J=6.6\text{Hz}$ ),  $3.49-3.80$  (4H, m),  $4.56$  (1H, dd,  $J=6.4\text{Hz}$ ,  $4.6\text{Hz}$ ),  $4.79$  (1H, d,  $J=14\text{Hz}$ ),  $4.84$  (1H, s),  $4.94$  (1H, d,  $J=14\text{Hz}$ ),  $6.93-7.45$  (4H, m),  $7.76$  (1H, s),  $7.89$  (1H, s)

#### 【0056】実施例4

(2R, 3R)-3-(2,2-ジエトキシエチル)アミノ-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール (0.64g) をエタノール (6.4ml) に溶解し、4-(2,2,3,3-テトラフルオロプロポキシ)フェニルカルバミド酸 フェニルエステル (1.13g) とピリジン (0.14ml) を加えて18時間加熱還流した。反応液を冷却後、減圧下で濃縮した。残留物を酢酸エチル (30ml) と水 (30ml) を加えて分液し、酢酸エチル層を10%リン酸水溶液 (30ml)、飽和食塩水 (30ml) で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル/ヘキサン=2/1) に付して精製した後、ジイソプロピルエーテルから再結晶すると、1-(2,2-ジエトキシエチル)-1-[(1R, 2R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-3-[4-(2,2,3,3-テトラフルオロプロポキシ)フェニル]ウレア (0.72g) が無色粉末として得られた。

収率 69%

融点  $148-150^\circ\text{C}$

元素分析値  $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{F}_6\text{N}_5\text{O}_5$  として

計算値 (%): C, 53.08; H, 5.25; N, 11.05

実測値 (%): C, 53.14; H, 5.09; N, 11.14

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :  $1.05$  (1.2H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ),  $1.21$  (1.8H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ),  $1.28-1.37$  (6H, m),  $3.48-4.0$

57

2 (6.6H, m), 4.26-4.54 (3H, m), 4.71 (0.6H, m), 4.93-5.00 (1H, m), 5.21-5.42 (1.2H, m), 6.06 (1H, tt, J=5.3Hz, 5.0Hz), 6.69-6.93 (4H, m), 7.25-7.42 (2.6H, m), 7.49-7.79 (2.4H, m), 8.24 (0.6H, s), 8.43 (0.6H, br), 8.69 (0.4H, s)

## 【0057】実施例5

1-(2,2-ジエトキシエチル)-1-[(1R, 2R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-3-[4-(2,2,3,3-テトラフルオロプロポキシ)フェニル]ウレア (0.63g) をメタノール (25ml) と水 (5ml) からなる混液に溶解し、これに1N-塩酸 (1ml) を加え、50℃で24時間撹拌した。反応液を冷却後、1N-水酸化ナトリウム溶液 (1ml) を加え、減圧下で濃縮した。残留物に酢酸エチル (40ml) と水 (40ml) を加えて分液し、酢酸エチル層を水 (40ml)、飽和食塩水 (40ml) で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル/ヘキサン=2/1) に付して精製した後、酢酸エチルとジソプロピルエーテルの混液から再結晶すると、1-[(1R, 2R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-3-[4-(2,2,3,3-テトラフルオロプロポキシ)フェニル]-2 (1H, 3H)-イミダゾロン (0.40g) が無色粉末として得られた。

収率 74%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.20 (3H, d, J=7Hz), 4.20 (1H, d, J=14Hz), 4.38 (2H, t, J=12Hz), 4.95 (1H, q, J=7Hz), 5.10 (1H, d, J=14Hz), 5.50-5.75 (1H, br), 6.07 (1H, tt, J=5.3Hz, 5Hz), 6.60 (1H, d, J=3Hz), 6.73 (1H, d, J=3Hz), 6.74-6.84 (2H, m), 7.02 (2H, d, J=9Hz), 7.43-7.56 (1H, m), 7.59 (2H, d, J=9Hz), 7.73 (1H, s), 7.86 (1H, s)

## 【0058】実施例6

(2R, 3R)-3-(2,2-ジエトキシエチル)アミノ-2-(2-フルオロフェニル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール (13.0g) をジメチルスルホキシド (40ml) に溶解し、得られた溶液に4-(2,2,3,3-テトラフルオロプロポキシ)フェニルカルバミド酸フェニルエス

58

テル (12.2g) を加え、110℃で3時間加熱撹拌した。反応液を冷却後、酢酸エチル (200ml) で希釈し、希食塩水 (220ml×2) で洗浄した。酢酸エチル層を0.5N-塩酸 (150ml)、希食塩水 (150ml)、0.5N-水酸化ナトリウム溶液 (150×2ml)、希食塩水 (150ml)、飽和食塩水 (150ml) で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去した後、残留物を酢酸エチルとジソプロピルエーテルの混液から再結晶すると、1-(2,2-ジエトキシエチル)-1-[(1R, 2R)-2-(2-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-3-[4-(2,2,3,3-テトラフルオロプロポキシ)フェニル]ウレア (13.0g) が無色粉末として得られた。再結晶母液を濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル/ヘキサン=1/1) に付して精製した後、ジソプロピルエーテルから再結晶すると、上記化合物 (1.8g) が無色粉末として得られた。

合計収率 68%

融点 133-134℃

元素分析値 C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>F<sub>5</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>として

計算値 (%): C, 54.63; H, 5.57; N, 11.38

実測値 (%): C, 54.53; H, 5.49; N, 11.41

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.05 (1.2H, d, J=7.4Hz), 1.21 (1.8H, d, J=6.6Hz), 1.28-1.37 (6H, m), 3.50-4.05 (6.6H, m), 4.32 (2H, t, J=12Hz), 4.37 (0.4H, d, J=14Hz), 4.55 (0.6H, d, J=14Hz), 4.71 (0.6H, m), 4.96-5.10 (1.4H, m), 5.31-5.50 (0.8H, m), 6.07 (1H, tt, J=5.3Hz, 5.0Hz), 6.86-7.06 (4H, m), 7.15-7.42 (3.4H, m), 7.54-7.66 (1.8H, m), 7.76 (0.8H, s), 8.23 (0.6H, s), 8.43 (0.6H, br), 8.70 (0.4H, s)

## 【0059】実施例7

1-(2,2-ジエトキシエチル)-1-[(1R, 2R)-2-(2-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-3-[4-(2,2,3,3-テトラフルオロプロポキシ)フェニル]ウレア (12.8g) をメタノール (130ml) に溶解し、得られた溶液に2N-塩酸 (104ml) を加え、2時間加熱還流した。反応液を冷却後、炭酸水素ナトリウム (17.5g) を加え、減圧下で濃縮した。残留物に酢酸エチル (200ml) と水 (200ml) を加えて分液し、酢酸エ

59

チル層を水(100ml)、飽和食塩水(100ml)で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去した後、残留物を酢酸エチルとジイソプロピルエーテルの混液から再結晶すると1-[(1R, 2R)-2-(2-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-3-[4-(2,2,3,3-テトラフルオロプロポキシ)フェニル]-2(1H,3H)-イミダゾロン(9.85g)が無色粉末品として得られた。

収率 91%

元素分析値  $C_{24}H_{22}F_5N_5O_3$ として

計算値(%): C, 55.07; H, 4.24; N, 13.38

実測値(%): C, 54.98; H, 4.03; N, 13.55

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.20 (3H, d, J=7Hz), 4.21 (1H, d, J=14Hz), 4.37 (2H, t, J=12Hz), 5.03 (1H, q, J=7Hz), 5.15 (1H, d, J=14Hz), 5.42 (1H, br), 6.07 (1H, tt, J=5.3Hz, 4.8Hz), 6.59 (1H, d, J=3.2Hz), 6.76 (1H, d, J=3.2Hz), 6.97-7.07 (2H, m), 7.01 (2H, d, J=9Hz), 7.17-7.29 (1H, m), 7.43-7.51 (1H, m), 7.59 (2H, d, J=9Hz), 7.72 (1H, s), 7.81 (1H, s)

#### 【0060】実施例8

(2R, 3R)-3-(2,2-ジエトキシエチル)アミノ-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール(188mg)及び4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニルカルバミド酸フェニルエステル(137mg)をジメチルホルムアミド(2ml)に加え、アルゴン雰囲気下、攪拌しながら110℃で2時間加熱した。反応液を冷却後、水(20ml)に注入し、酢酸エチル(20ml, 15ml $\times$ 2)で抽出した。抽出液を合わせ、水(30ml)続いて飽和食塩水(30ml)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液: 酢酸エチル/ヘキサン=3/1 $\rightarrow$ 酢酸エチル)に付して精製すると、1-(2,2-ジエトキシエチル)-1-[(1R, 2R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-3-[4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]ウレア(262mg)が白色粉末として得られた。

収率 94%

元素分析値  $C_{27}H_{32}F_2N_8O_4$ として

60

計算値(%): C, 56.83; H, 5.65; N, 19.64

実測値(%): C, 56.71; H, 5.76; N, 19.44

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.07 (1.2H, d, J=7.0Hz), 1.23 (1.8H, d, J=7.0Hz), 1.34 (6H, t, J=7.0Hz), 3.51-4.07 (7H, m), 4.39 (0.4H, d, J=14Hz), 4.54 (0.6H, d, J=14Hz), 4.74 (0.6H, m), 4.94-5.01 (1H, m), 5.24-5.41 (1.4H, m), 6.72-6.82 (2H, m), 7.37-7.84 (8.2H, m), 7.95 (0.6H, s), 8.24 (0.4H, s), 8.75 (0.4H, br), 9.05 (0.4H, s)

#### 【0061】実施例9

1-(2,2-ジエトキシエチル)-1-[(1R, 2R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-3-[4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]ウレア(228mg)をメタノール(2.4ml)に溶解し、2N塩酸(2.4ml)を加え60℃で4時間加熱した。反応液を冷却後、1N水酸化ナトリウム水溶液(4.8ml)で中和した。減圧下にメタノールを留去し、残留物を酢酸エチル(20ml, 10ml $\times$ 2)で抽出した。抽出液を合わせ、水(20ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。残留物を酢酸エチルとジイソプロピルエーテルの混液から結晶化すると、1-[(1R, 2R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-3-[4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-2(1H,3H)-イミダゾロン(161mg)が無色粉末品として得られた。

収率 84%

元素分析値  $C_{23}H_{20}F_2N_8O_2$ として

計算値(%): C, 57.74; H, 4.21; N, 23.42

実測値(%): C, 57.47; H, 4.25; N, 23.48

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.22 (3H, d, J=7Hz), 4.22 (1H, d, J=14.4Hz), 5.01 (1H, q, J=7Hz), 5.12 (1H, d, J=14.4Hz), 5.49 (1H, br), 6.72-6.86 (4H, m), 7.42-7.50 (1H, m), 7.75 (1H, s), 7.81-7.91 (6H, m), 8.02 (1H, s)

#### 【0062】実施例10

(2R, 3R)-3-(2,2-ジエトキシエチル)ア



61

ミノ-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール(30g)をN,N-ジメチルホルムアミド(300ml)に溶解し、得られた溶液に4-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニルカルバミド酸 フェニルエステル(21.93g)を加え、80℃で5時間かき混ぜた。反応液を冷却後、水(300ml)に注入し、酢酸エチル(300ml×2)で抽出した。酢酸エチル層を水(200ml×3)で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去した後、残留物を酢酸エチルとジイソプロピルエーテルの混液から再結晶すると、1-(2,2-ジエトキシエチル)-1-[(1R,2R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-3-[4-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル]ウレア(35.7g)が無色粉末品として得られた。再結晶母液を濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液:酢酸エチル/ヘキサン=3/1→酢酸エチル)に付して精製した後、ジイソプロピルエーテルから再結晶すると、上記化合物4gが無色粉末品として得られた。合計収量 39.7g(収率 89%)

融点 180-182℃

元素分析値 C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>F<sub>2</sub>N<sub>9</sub>O<sub>4</sub>として

計算値(%):C, 54.63; H, 5.47; N, 22.05

実測値(%):C, 54.58; H, 5.37; N, 21.61

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.08(1.5H, d, J=7Hz), 1.24(1.5H, d, J=7Hz), 1.31-1.38(6H, m), 3.50-4.06(7H, m), 4.39(0.5H, d, J=14Hz), 4.59(0.5H, d, J=14Hz), 4.76(0.5H, m), 4.93-5.08(1.5H, m), 5.25-5.48(1H, m), 6.73-6.83(2H, m), 7.31-7.69(5.5H, m), 7.79(0.5H, s), 7.82(0.5H, s), 8.24(0.5H, s), 8.85(0.5H, br), 8.94(0.5H, s), 8.96(0.5H, s), 9.16(0.5H, s)

## 【0063】実施例11

1-(2,2-ジエトキシエチル)-1-[(1R,2R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-3-[4-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル]ウレア(39g)をメタノール(342ml)に溶解し、得られた溶液に2N-塩酸(342ml)を加え、50-55℃で17時間かき混ぜた。反応液を冷却後、2N-NaOH(342ml)で中和し、減圧下で溶媒を濃縮した。残留物に酢酸エチ

62

ル(400ml)と水(400ml)を加えて分液し、酢酸エチル層を水(200ml)、飽和食塩水(200ml)で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去した後、残留物を酢酸エチルとジイソプロピルエーテルの混液から再結晶すると、1-[(1R,2R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-3-[4-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル]-2-(1H,3H)-イミダゾロン(28.6g)が無色粉末品として得られた。

収率 87%

元素分析値 C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub>として

計算値(%):C, 55.11; H, 3.99; N, 26.29

実測値(%):C, 54.72; H, 4.04; N, 26.05

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.22(3H, d, J=7Hz), 4.22(1H, d, J=14Hz), 5.03(1H, q, J=7Hz), 5.13(1H, d, J=14Hz), 5.45(1H, br), 6.74-6.88(4H, m), 7.42-7.54(1H, m), 7.76(1H, s), 7.82(2H, d, J=9Hz), 7.86(1H, s), 7.96(2H, d, J=9Hz), 9.06(1H, s)

## 【0064】実施例12

(2R,3S)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-2-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチルオキシラン(30g)、1-アロパノール(300ml)、チタンテトライソプロポキシド(51g)、および2-アミノエタノール(109.4g)の混合物を、窒素気流下、7.5時間攪拌しながら還流した。冷後、酢酸エチル(500ml)を加えて、攪拌しながら、2N-水酸化ナトリウム飽和食塩水溶液(98ml)を約3分で加え、30分間攪拌を続行した。本混液にさらに飽和食塩水(195ml)を加えて10分間かき混ぜた。静置後、デカンテーションによって酢酸エチル層を分離した。水層に酢酸エチル(400ml)を加えて室温で3分間攪拌した後、再び酢酸エチル層をデカンテーションで分離した。本デカンテーション操作を酢酸エチル(300ml)を用いてさらに2回行った。酢酸エチル層を合わせて飽和食塩水(250ml)で洗浄した。酢酸エチル層を1N-塩酸(225ml×2)で抽出した。塩酸層を合わせて氷冷下で2N-水酸化ナトリウム飽和食塩水(230ml)を加えてアルカリ性とし、酢酸エチル(300ml×2)で抽出した。酢酸エチル層を合わせて飽和食塩水(200ml)で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残留物を減圧乾燥すると、(2R,3R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(2-ヒドロキ

63

シエチル) アミノ-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール(34.2g)が無色油状物として得られた。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.92 (3H, d, J=6.6Hz), 1.60-1.80 (2H, br), 2.61-2.73 (1H, m), 2.98-3.16 (2H, m), 3.65-3.71 (2H, m), 4.81 (1H, d, J=14Hz), 4.96 (1H, d, J=14Hz), 4.77-4.99 (1H, br), 6.70-6.80 (2H, m), 7.36-7.48 (1H, m), 7.78 (1H, s), 7.87 (1H, s)

#### 【0065】実施例13

(2R, 3R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(2-ヒドロキシエチル)アミノ-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール(34.2g)の酢酸エチル(600ml)溶液に4-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニルカルバミド酸フェニルエステル(23.7g)とトリエチルアミン(17.6ml)を加え、かき混ぜながら90分間加熱還流した。放冷後、氷冷下で2時間かき混ぜた。析出した結晶を濾取し、酢酸エチル(50ml)で洗浄後、40℃で減圧乾燥すると、1-[(1R, 2R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-1-(2-ヒドロキシエチル)-3-[4-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル]ウレア(37.9g)が無色粉末として得られた。本品は酢酸エチルを包含する結晶であつた。

<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 0.93, 1.16 (3H, d, J=7Hz); 3.47-4.09 (4.5H, m); 4.56 (1H, d, J=14Hz); 4.91-5.03 (1H, m); 5.30 (0.5H, q, J=7Hz); 5.79, 6.12, 6.21 (2H, br); 6.87-6.96 (1H, m); 7.13-7.45 (2H, m); 7.59-7.88 (5H, m); 8.21, 8.32 (1H, s); 9.41, 9.49 (1H, s); 10.02, 10.05 (1H, s) SIMS (m/z): 500 (MH<sup>+</sup>)

#### 【0066】実施例14

(2R, 3R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(2-ヒドロキシエチル)アミノ-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール(6.6g)をN,N-ジメチルホルムアミド(132ml)に溶解し、これに4-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニルカルバミド酸フェニルエステル(4.7g)を加え、窒素気流下50℃で2.5時間攪拌した。反応液を冷却後、水(160ml)に注ぎ、酢酸エチル(120ml)で2回抽出した。酢酸エチル層を水(160ml)で5回洗浄し、無水硫酸

64

マグネシウムで乾燥した後、減圧留去した。残留物を酢酸エチルに溶解し、減圧濃縮した後、酢酸エチル(66ml)を加えると1-[(1R, 2R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-1-(2-ヒドロキシエチル)-3-[4-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル]ウレア(6.5g)が白色結晶として得られた。本品は実施例13で得た化合物と物理化学的データが一致した。

#### 10 【0067】実施例15

1-[(1R, 2R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-1-(2-ヒドロキシエチル)-3-[4-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル]ウレア(5.0g)をN,N-ジメチルアセトアミド(60ml)と酢酸エチル(15ml)の混液に溶解し、窒素気流下塩化チオニル(0.67ml)の酢酸エチル(15ml)溶液を75分間かけて滴下した。反応液を24℃で4時間攪拌した後、内温を10-12℃に保って、トリエチルアミン(8.98ml)を10分間かけて滴下した。滴下終了後、室温で1.5時間攪拌した後、反応液を水(120ml)に注ぎ、酢酸エチル(120ml)で抽出した。更に水層を酢酸エチル(70ml)で抽出した。酢酸エチル層を合わせて水(90ml)で3回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧留去した。残留物をアセトン(15ml)に溶解し、減圧濃縮した後、酢酸エチル(25ml)を加えると1-[(1R, 2R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-3-[4-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル]-2-イミダゾリジノン(3.7g)が白色結晶として得られた。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.08 (3H, d, J=7Hz), 3.74-4.11 (4H, m), 4.52 (1H, d, J=14Hz), 4.71 (1H, q, J=7Hz), 5.11 (1H, d, J=14Hz), 5.34 (1H, br), 6.73-6.84 (2H, m), 7.36-7.49 (1H, m), 7.69 (2H, d, J=9Hz), 7.77 (1H, s), 7.81 (2H, d, J=9Hz), 7.86 (1H, s), 8.97 (1H, s).

#### 40 【0068】実施例16

1-[(1R, 2R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-1-(2-ヒドロキシエチル)-3-[4-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル]ウレア(23.4g)のN,N-ジメチルアセトアミド-酢酸エチル(1:1, 240ml)

65

1) 溶液にオキシ塩化リン (6 ml) の酢酸エチル (70 ml) 溶液を内温 22 ~ 25℃ で 2.5 時間かけて滴下した後、室温で 16 時間撹拌した。トリエチルアミン (60 ml) を内温 -5 ~ -3℃ で 2 時間かけて滴下し、室温で 3.5 時間撹拌した。反応液に氷水 (300 ml) を注ぎ込み、酢酸エチル (300 ml x 2) で抽出後、抽出液を水 (300 ml)、5% リン酸水溶液 (300 ml x 2)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (300 ml)、飽和食塩水 (300 ml) で洗浄した。有機層に無水硫酸マグネシウムと活性炭 (5 g) を加え、10 分間放置後、濾過した。減圧濃縮して得た残留物を酢酸エチル (50 ml) から結晶化し、濾取した。得られた結晶をエタノール (600 ml) から再結晶し、五酸化ニリン上 40℃ で 1 時間乾燥すると 1-[(1R, 2R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-3-(4-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル)-2-イミダゾリジノン (1.1 g) が白色結晶として得られた。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.08 (3H, d, J=7Hz), 3.68-4.14 (4H, m), 4.52 (1H, d, J=14Hz), 4.71 (1H, q, J=7Hz), 5.12 (1H, d, J=14Hz), 5.34 (1H, br), 6.74-6.83 (2H, m), 7.36-7.48 (1H, m), 7.68 (2H, d, J=9Hz), 7.77 (1H, s), 7.81 (2H, d, J=9Hz), 7.86 (1H, s), 8.96 (1H, s).

元素分析値: C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub> として

計算値 (%): C, 54.88; H, 4.40; N, 26.18.

実測値 (%): C, 54.80; H, 4.41; N, 26.17.

$[\alpha]_D^{20} = -60.1^\circ$  (c=1.01%, MeOH)

#### 【0069】実施例17

(2R, 3R)-3-(2,2-ジエトキシエチル)アミノ-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール (0.25g) をジメチルホルムアミド (2ml) に溶解し、得られた溶液に 4-ニトロフェニルイソシアナート (0.11g) を加え、室温で 2 時間撹拌した。反応液を水 (30ml) にあけ、酢酸エチル (30ml) で抽出した。酢酸エチル層を水 (30ml x 2)、飽和食塩水 (20ml) で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル/ヘキサン=1/3→1/2) に付して精製すると、1-(2,2-ジエトキシエチル)-1-[(1R, 2R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-

66

1-イル)プロピル]-3-(4-ニトロフェニル)ウレア (0.29g) が淡黄色粉末として得られた。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.07 (1.5H, d, J=7Hz), 1.23 (1.5H, d, J=7Hz), 1.30-1.38 (6H, m), 3.50-4.10 (6.5H, m), 4.36 (0.5H, d, J=14Hz), 4.53 (0.5H, d, J=14Hz), 4.72-4.77 (0.5H, m), 4.91-5.01 (1H, m), 5.26-5.42 (2H, m), 6.70-6.84 (2H, m), 7.31-7.64 (3.5H, m), 7.78 (0.5H, s), 7.81 (0.5H, s), 8.16-8.23 (2.5H, m), 9.02 (0.5H, br), 9.37 (0.5H, s).

#### 【0070】実施例18

1-(2,2-ジエトキシエチル)-1-[(1R, 2R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-3-(4-ニトロフェニル)ウレア (0.15g) をメタノール (3ml) に溶解し、得られた溶液に 1N 塩酸 (2.8ml) を加え、2 時間遠流撹拌した。反応液に氷冷下で炭酸水素ナトリウム (0.24g) を加えた後、酢酸エチル (40ml) と水 (40ml) を加えて分液した。酢酸エチル層を水 (30ml)、飽和食塩水 (30ml) で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去すると、1-[(1R, 2R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-3-(4-ニトロフェニル)-2-(1H, 3H)-イミダゾロン (0.11g) が黄色粉末として得られた。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.20 (3H, d, J=7Hz), 4.19 (1H, d, J=14Hz), 5.02 (1H, q, J=7Hz), 5.11 (1H, d, J=14Hz), 5.41 (1H, br), 6.76-6.90 (4H, m), 7.41-7.53 (1H, m), 7.76 (1H, s), 7.82 (1H, s), 7.94 (2H, d, J=9.2Hz), 8.34 (2H, d, J=9.2Hz).

#### 【0071】実施例19

(2R, 3R)-3-(2,2-ジエトキシエチル)アミノ-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール (8.9g) をジメチルスルホキシド (30ml) に溶解し、得られた溶液に 4-ニトロフェニルイソシアナート (4.2g) を加え、室温で 2 時間撹拌した。反応液を氷水 (200ml) にあけ、酢酸エチル (200ml) で抽出した。酢酸エチル層を水 (200ml x 2)、飽和食塩水 (100ml) で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去した後、残留物 (13.7g) にメタノール (180ml) を加え、

これに2N塩酸(115ml)を加え、3時間還流撹拌した。冷後、析出結晶を濾別し、濾液に氷冷下で炭酸水素ナトリウム(19.3g)を加えて減圧濃縮した。残留物に酢酸エチル(200ml)と水(200ml)を加えて分液し、酢酸エチル層を水(200ml)、飽和食塩水(100ml)で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液:酢酸エチル/ヘキサン=2/1)に付して精製すると、1-[(1R, 2R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-3-(4-ニトロフェニル)-2(1H,3H)-イミダゾロン(8.6g)が黄色粉末として得られた。本品は実施例18で得た化合物と物理化学的性質が一致した。

#### 【0072】実施例20

1-[(1R, 2R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-3-(4-ニトロフェニル)-2(1H,3H)-イミダゾロン(1.0g)を酢酸(15ml)に溶解し、10%パラジウム-炭素(1.0g)を加えて水素雰囲気下、40-45℃で7時間撹拌した。触媒を濾別し、触媒部分を酢酸(30ml)で洗浄し、濾液と洗液を合わせて減圧濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液:酢酸エチル/ヘキサン=9/1→酢酸エチル)に付して精製した後、酢酸エチルから再結晶すると、1-(4-アミノフェニル)-3-[(1R, 2R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-2-イミダゾリジノン(0.48g)が得られた。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.06 (3H, d, J=7Hz), 3.58-3.87 (6H, m), 4.46 (1H, br), 4.54 (1H, d, J=14Hz), 5.07 (1H, d, J=14Hz), 5.80 (1H, br), 6.69-6.81 (4H, m), 7.31 (2H, d, J=9Hz), 7.35-7.52 (1H, m), 7.72 (1H, s), 7.92 (1H, s).

#### 【0073】実施例21

1-(4-アミノフェニル)-3-[(1R, 2R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-2-イミダゾリジノン(1.0g)とオルトギ酸エチル(1.16ml)の混合物にアジ化ナトリウム(0.18g)、酢酸(2ml)を加え、室温で20分撹拌した後、アルゴン雰囲気下、80-85℃で1.5時間撹拌した。反応液を冷却後、水(2ml)、6N塩酸(0.85ml)を順次加え、次いで25

50%硝酸ナトリウム水溶液(0.3ml)を加えた後、氷冷した。析出結晶を濾取し、水洗(20ml)した後、エタノールから再結晶すると、1-[(1R, 2R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-3-[4-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル]-2-イミダゾリジノン(0.62g)が無色粉末晶として得られた。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.08 (3H, d, J=7Hz), 3.70-4.15 (4H, m), 4.52 (1H, d, J=14Hz), 4.71 (1H, q, J=7Hz), 5.12 (1H, d, J=14Hz), 5.35 (1H, br), 6.74-6.85 (2H, m), 7.36-7.49 (1H, m), 7.68 (2H, d, J=9Hz), 7.77 (1H, s), 7.82 (2H, d, J=9Hz), 7.85 (1H, s), 8.96 (1H, s).

#### 【0074】実施例22

1-[(1R, 2R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-1-(2-ヒドロキシエチル)-3-[4-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル]ウレア(0.5g)のN,N-ジメチルホルムアミド(5ml)溶液に塩化チオニル(0.09ml)を加えて、50℃で30分間かき混ぜた。反応液を冷却し、水(20ml)に於けて酢酸エチル(20ml×2)で抽出した。酢酸エチル層を水洗(150ml×3)し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)後、減圧下で溶媒を留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液:酢酸エチル→酢酸エチル/アセトン=1/1)に付して精製し、ジソプロピルエーテルから結晶化すると、1-(2-クロロエチル)-1-[(1R, 2R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-3-[4-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル]ウレア(0.22g)が白色粉末晶として得られた。

SIMS (m/z): 518 (MH<sup>+</sup>)

#### 【0075】実施例23

(2R, 3R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(2-ヒドロキシエチル)アミノ-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール(10.0g)をジメチルスルホキシド(50ml)に溶解し、得られた溶液に4-ニトロフェニルイソシアナート(5.25g)を加え、室温で1時間撹拌した。反応液を氷水(200ml)に於けて酢酸エチル(200ml)で抽出した。酢酸エチル層を水(200ml×2)、飽和食塩水(100ml)で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去した後、残留物を酢酸エチルから再結晶すると、1-

69

[(1R, 2R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-1-(2-ヒドロキシエチル)-3-(4-ニトロフェニル)ウレア (5.9g) が黄色粉末として得られた。

<sup>1</sup>H-NMR (δ-DMSO) δ: 0.94 (1.8H, d, J=7Hz); 1.13 (1.2H, d, J=7Hz); 3.40-4.05 (4.4H, m); 4.54, 4.58 (1H, d, J=14Hz); 4.94, 4.97 (1H, d, J=14Hz); 5.28 (0.6H, q, J=7Hz); 6.08, 6.25 (2H, br); 6.87-6.96 (1H, m); 7.12-7.46 (2H, m); 7.59-7.72 (3.4H, m); 8.17-8.30 (3H, m); 9.90 (0.6H, br).

#### 【0076】実施例24

1-[(1R, 2R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-1-(2-ヒドロキシエチル)-3-(4-ニトロフェニル)ウレア (2.6g) をジメチルアセトアミド (40ml) に溶解し、得られた溶液に塩化チオニル (0.38ml) の酢酸エチル (10ml) 溶液を30分間で滴下した。室温で20分攪拌した後、塩化チオニル (0.19ml) の酢酸エチル (5ml) 溶液を15分間で滴下した。室温で30分攪拌した後、酢酸エチル (100ml) で希釈し、水洗 (100ml×2) した。酢酸エチル層を飽和食塩水 (50ml) で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル/ヘキサン=4/1) に付して精製すると、1-(2-クロロエチル)-1-[(1R, 2R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-3-(4-ニトロフェニル)ウレア (0.68g) が黄色粉末として得られた。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.09 (0.6H, d, J=7Hz); 1.34 (2.4H, d, J=7Hz); 3.48-3.60 (1H, m); 3.88-4.28 (4H, m); 4.40 (0.2H, d, J=14Hz); 4.67 (0.8H, d, J=14Hz); 5.13 (0.8H, d, J=14Hz); 5.25 (0.2H, d, J=14Hz); 5.28-5.42 (1H, br); 6.74-6.91 (3H, m); 7.35-7.72 (1.2H, m); 7.62, 7.65 (2H, d, J=9Hz); 7.79, 7.82 (1H, s); 7.98 (0.8H, s); 8.23 (2H, d, J=9Hz).

#### 【0077】実施例25

1-(2-クロロエチル)-1-[(1R, 2R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-3-(4-ニトロフェニル)ウレア (0.50g) を酢酸エチル (10ml) に溶解し、トリエチルアミン (0.28ml) の酢酸エチル (2ml) 溶液を15分間で滴下した後、室温で攪拌した。1時間後及び2時間後にそれぞれトリエチルアミン (0.28ml) を加えて、室温で16時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (40ml) で希釈し、水洗 (40ml×2) した。酢酸エチル層を10%リン酸水溶液 (40ml)、水 (40ml)、飽和食塩水 (40ml) で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル/ヘキサン=6/1) に付して精製すると、1-[(1R, 2R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-3-(4-ニトロフェニル)-2-イミダゾリジノン (0.21g) が得られた。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.07 (3H, d, J=7Hz), 3.70-4.18 (4H, m), 4.48 (1H, d, J=14Hz), 4.68-4.80 (1H, m), 5.11 (1H, d, J=14Hz), 5.30 (1H, br), 6.73-6.85 (2H, m), 7.35-7.48 (1H, m), 7.75 (2H, d, J=9Hz), 7.77 (1H, s), 7.84 (1H, s), 8.24 (2H, d, J=9Hz).

#### 【0078】実施例26

1-[(1R, 2R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-3-(4-ニトロフェニル)-2-イミダゾリジノン (1.0g) をメタノール (36ml) と水 (4ml) の混液に溶解し、10%パラジウム-炭素 (0.5g) を加えて水素雰囲気下、室温で2時間攪拌した。触媒を濾別し、触媒部分を90%メタノール水溶液 (60ml) で洗浄し、濾液と洗液を合わせて減圧濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル/酢酸エチル/アセトン=4/1) に付して精製し、酢酸エチルから再結晶すると、1-[(1R, 2R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-3-(4-アミノフェニル)-2-イミダゾリジノン (0.45g) が無色粉末として得られた。本品は実施例20で得た化合物と物理化学的性質が一致した。

#### 【0079】実施例27

1-[(1R, 2R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-1-(2-ヒドロキシエチル)-3-(4-ニトロフェニル)ウレア (2.4g) をジメチルアセトアミド (40ml) に溶解し、得られた溶液に塩化チオニル (0.35ml)

70

71

の酢酸エチル(10ml)溶液を20分間で滴下した。室温で15分間攪拌した後、塩化チオニル(0.17ml)の酢酸エチル(5ml)溶液を15分間で滴下した。室温で40分間攪拌した後、さらに塩化チオニル(0.09ml)の酢酸エチル(2ml)溶液を10分間で滴下した。室温で40分間攪拌した後、トリエチルアミン(2.8ml)を15~18℃で5分間で滴下し、室温で3時間攪拌した。反応液を酢酸エチル(100ml)で希釈し、水洗(100ml×4)した。酢酸エチル層を飽和食塩水(50ml)で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液: 酢酸エチル/ヘキサン=6/1)に付して精製すると、1-[(1R, 2R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-3-(4-ニトロフェニル)-2-イミダゾリジノン(1.2g)が黄色粉末として得られた。本品は実施例25で得た化合物と物理化学的性質が一致した。

#### 【0080】実施例28

トリフェニルホスフィン(0.07g)のテトラヒドロフラン(3ml)溶液に-20℃で40%アゾジカルボン酸 ジエチルエステル トルエン溶液(0.12g)を加え、10分間攪拌した後、1-[(1R, 2R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-1-(2-ヒドロキシエチル)-3-[4-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル]ウレア(0.1g)のテトラヒドロフラン(3ml)溶液を5分間かけて滴下し、室温で2時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去して得た残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; 15g, 溶出溶媒: ヘキサン: 酢酸エチル: アセトン = 4:3:3→酢酸エチル)で精製し、得られた固体をエタノールから再結晶すると1-[(1R, 2R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-3-[4-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル]-2-イミダゾリジノン(0.052g)が白色結晶として得られた。本品は実施例16で得た化合物と物理化学的性質が一致した。

#### 【0081】実施例29

1-[(1R, 2R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-1-(2-ヒドロキシエチル)-3-[4-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル]ウレア(2.0g)のN,N-ジメチルアセトアミド-酢酸エチル(1:1, 20ml)溶液にオキシ塩化リン(0.51ml)の酢酸エチル(6ml)溶液を内温21~23℃で1時間かけて滴下した

72

後、室温で16時間攪拌した。反応液を酢酸エチル(30ml)で希釈し、水洗(20ml×3)した。酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。残留物をエチルエーテル(30ml)から結晶化し、濾取すると、1-(2-クロロエチル)-1-[(1R, 2R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-3-[4-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル]ウレア(1.44g)が白色粉末として得られた。

<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 1.02, 1.16 (3H, d, J=7Hz); 3.61-4.09 (4.5H, m); 4.43, 4.57 (1H, d, J=14Hz); 4.87, 4.97 (1H, d, J=14Hz); 5.20 (0.5H, q, J=7Hz); 5.98 (1H, br); 6.89-6.98 (1H, m); 7.13-7.48 (2H, m); 7.64-7.85 (5H, m); 8.31 (1H, s); 9.02, 9.22 (1H, s); 10.02 (1H, s)

20 SIMS (m/z): 500 (MH<sup>+</sup>)

#### 【0082】実施例30

1-(2-クロロエチル)-1-[(1R, 2R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-3-[4-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル]ウレア(1.2g)のN,N-ジメチルアセトアミド-酢酸エチル(3:5, 16ml)溶液にトリエチルアミン(0.96ml)の酢酸エチル(2ml)溶液を内温0~2℃で15分かけて滴下した。室温で3時間攪拌した後、反応液に氷水(20ml)を注ぎ込み、酢酸エチル(20ml×2)で抽出後、水(20ml)、5%リン酸水溶液(20ml×2)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)、飽和食塩水(20ml×2)で洗浄した。酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。残留物を酢酸エチル(10ml)から結晶化し、濾取した。得られた結晶をエタノール(40ml)から再結晶し、五酸化二リン上40℃で1時間乾燥すると1-[(1R, 2R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-3-[4-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル]-2-イミダゾリジノン(0.765g)が白色結晶として得られた。本品は実施例16で得た化合物と物理化学的性質が一致した。

#### 【0083】実施例31

1-[(1R, 2R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-1-(2-ヒドロキシエチル)-3-(4-ニトロフェニル)ウレア(3.0g)のN,N-ジメチルアセトアミド-酢酸エ

チル(1:1,30ml)溶液に、オキシ塩化りん(0.88ml)の酢酸エチル(10ml)溶液を21-22℃,20分間で滴下した。室温で16時間攪拌した後、トリエチルアミン(8.8ml)を-5℃で20分間で滴下し、室温で2時間攪拌した。反応液を酢酸エチル(100ml)で希釈し、水洗(100ml×2)した。酢酸エチル層を5%リン酸水溶液(100ml×2)、飽和重曹水(100ml)、飽和食塩水(100ml)の順で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去した後、残留物をシリカゲル

#### 【0084】実施例32

1-[ (1R, 2R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-3-(4-ニトロフェニル)-2-イミダゾリジノン(1.0g)を酢酸エチル(18ml)と水(2ml)の混液に溶解し、10%パラジウム-炭素(0.5g)を加えて水素雰囲気下、室温で3時間攪拌した。触媒を濾別し、触媒部分を酢酸エチル(50ml)で洗浄した後、濾液と洗液を合わせて減圧濃縮した。残留物を酢酸エチルから結晶化すると、1-(4-アミノフェニル)-3-[ (1R, 2R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-2-イミダゾリジノン(0.35g)が無色粉末晶として得られた。本品は実施例20で得た化合物と物理化学的性質が一致した。母液を減圧濃縮した後、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液:酢酸エチル/アセトン=3/1)に付して精製し、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから結晶化すると、追加の1-(4-アミノフェニル)-3-[ (1R, 2R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-2-イミダゾリジノン(0.35g)が無色粉末晶として得られた。

#### 【0085】実施例33

(2R, 3S)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-2-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチルオキシラン(20g)と2-(N-ベンジル)アミノエタノール(80g)の混合物を、窒素雰囲気下、160℃で8時間加熱した。冷後、反応液に酢酸エチル(200ml)を加え、得られた溶液を4N塩

酸(205ml)で抽出した。塩酸層を分離し、氷冷下で2N水酸化ナトリウム水(410ml)を加えて中和(pH7.0±0.2)した。混合物を酢酸エチル(150ml×2)で抽出し、抽出液を飽和食塩水(100ml)および水(100ml×2)で順次洗浄した。酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物にジイソプロピルエーテル(50ml)を加え、室温で20時間、続いて氷冷下で3時間攪拌した。析出した結晶を濾取し、冷ジイソプロピルエーテル(5ml)で洗浄後、40℃で減圧乾燥すると(2R, 3R)-3-[N-ベンジル-N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール(17.6g)が白色粉末晶として得られた。

収率 55%

融点 105-107℃

元素分析値 C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>として

計算値(%): C, 62.67; H, 6.01; N, 13.92

20 実測値(%): C, 62.45; H, 6.07; N, 13.90

#### 【0086】実施例34

(2R, 3S)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-2-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチルオキシラン(20g)と2-(N-ベンジル)アミノエタノール(80g)の混合物を窒素雰囲気下、160℃で8時間加熱した。冷後、反応液に酢酸エチル(200ml)を加えて溶解した。得られた溶液を4N塩酸(205ml)で抽出した。塩酸層を分離し、氷冷下、2N水酸化ナトリウム水(410ml)で中和(pH7.0±2)した後、酢酸エチル(150ml×2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水(100ml)と水(100ml×2)で順次洗浄すると、(2R, 3R)-3-[N-ベンジル-N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノールの酢酸エチル溶液が得られた。本溶液に5%パラジウム炭素(6.3g)を加え、攪拌しながら、硝酸(14.3g)を30分間かけて滴下した。滴下終了後、40℃で2時間攪拌した。冷後、触媒を濾過して除き、触媒を酢酸エチル(120ml)で洗浄した。濾液と洗液を合わせて、無水硫酸マグネシウムを加えて30分間かくはんした。不溶物を濾過して除き、不溶物を酢酸エチル(50ml)で洗浄した。濾過と洗液を合わせると、(2R, 3R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(2-ヒドロキシエチル)アミノ-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノールの酢酸エチル溶液が得られた。本溶液にトリエチルアミン(7.63g)と4-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニルカルバミド酸フェニルエステル(21.

75

6g)を加え、50℃で8時間かくはんした。反応液をさらに室温で1時間、氷冷下で1時間かくはんした。析出した結晶を濾取し、冷酢酸エチル(20ml)で洗浄した後、45℃で減圧乾燥すると、1-[(1R, 2R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-1-(2-ヒドロキシエチル)-3-[4-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル]ウレア(34.5g)が白色粉末晶として得られた。本品は実施例13で得た化合物と一致した。

## 【0087】実施例35

1-[(1R, 2R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-1-(2-ヒドロキシエチル)-3-[4-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル]ウレア(20g)を1-メチル-2-ピロリドン(120ml)と酢酸エチル(200ml)の混液に溶解した。得られた溶液に、内温を50℃に保ちながら、オキシ塩化りん(5g)の酢酸エチル(80ml)溶液を、30分間かけて滴下した。滴下終了後、50℃で30分間かくはんした。反応液を5℃に

76

冷却し、ヒペリジン(23.9g)を2分間で加えた。反応液を5℃で30分間かくはんした後、水(150ml)を加え30分かくはんした。反応液に1N塩酸を加えてpH6.5に調整した。酢酸エチル層を分離し、水層を酢酸エチル(100ml)で抽出した。酢酸エチル層を合わせて、水洗(100ml×2)し、減圧濃縮した。残留物に50%エタノール水(240ml)を加え、室温で8時間かくはんした後、析出した結晶を濾取した。得られた結晶を冷エチルアルコール(28ml)で洗浄後、減圧乾燥すると、1-[(1R, 2R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-3-[4-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル]-2-イミダゾリジノン(16g)が白色結晶として得られた。本品は実施例16で得た化合物と物理化学的性質が一致した。

## 【0088】

【発明の効果】本発明の方法は、優れた抗真菌活性を有するイミダゾロンおよびイミダゾリジノン誘導体を純度よくまた収率よく得ることができる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.<sup>7</sup>

識別記号

FI

ターム(参考)

)

A61K 31/415

(72)発明者 細野 博士

大阪府豊中市島江町1丁目3番5-902号

(72)発明者 光寺 弘幸

大阪府豊中市待兼山31番8号

A61K 31/415

Fターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB04 BB06 CC41

CC47 CC71 DD23 DD41 EE01

EE05

4C086 AA03 AA04 BC60 GA07 GA12

NA07 ZA02 ZA59 ZA66 ZA67

ZA82 ZA90 ZA92 ZB35 ZC55